

**Tuberöse Sklerose bei einem zweieiigen Zwilling
mit Morbus Wilson**

Franz Häusler

1974

Aus der Kinderklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Betke)
im Dr. v. Haunerschen Kinderspital

Tuberöse Sklerose bei einem zweieiigen Zwilling
mit Morbus Wilson

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz Häusler

aus
Edling

Jahr
1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Knorr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. O. Stochdorph

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juli 1974



Inhalt:

	Seite
1	Die beiden Krankheitsbilder
1.1.	Die tuberöse Sklerose
1.1.1.	Definition der tuberösen Sklerose
1.1.2.	Geschichtlicher Überblick
1.1.3.	Pathologische Anatomie
1.1.3.1.	Gehirn
1.1.3.2.	Haut
1.1.3.3.	Innere Organe
1.1.4.	Klinisches Bild
1.1.4.1.	Neurologische Symptome
1.1.4.2.	Psychische Symptome
1.1.4.3.	Ophthalmologische Veränderungen
1.1.4.4.	Kutane Veränderungen
1.1.4.5.	Viszerale Symptome
1.1.5.	Die Diagnose der tuberösen Sklerose
1.1.6.	Vererbung und Verteilung
1.1.7.	Therapie
1.1.8.	Prognose
1.1.9.	Pathogenese
1.1.10.	Weiterführende Literatur
1.2.	Die Wilsonsche Erkrankung
1.2.1.	Definition
1.2.2.	Historisches
1.2.3.	Pathogenese und Pathophysiologie
1.2.4.	Pathologische Anatomie

	Seite
1.2.4.1.	Leberveränderung 21
1.2.4.2.	Gehirn 21
1.2.4.3.	Niere 22
1.2.4.4.	Auge 23
1.2.5.	Klinik 23
1.2.5.1.	Zwei Verlaufsformen 23
1.2.5.2.	Symptomatik 24
1.2.5.2.1.	Frühsymptome 24
1.2.5.2.2.	Symptomatik fortgeschrittener Stadien 24
1.2.6.	Diagnostik 25
1.2.7.	Vererbung 27
1.2.8.	Therapie 27
1.2.9.	Prognose 27
1.2.10.	Weitere Literaturangaben 28
2.	Kasuistischer Beitrag 29
2.1.	Fall 1, Rainer Sch. (geb. 19.7.1945) 29
2.1.1.	Anamnese 29
2.1.1.1.	Familienanamnese 29
2.1.1.2.	Eigenanamnese 30
2.1.1.3.	Jetzige Anamnese 33
2.1.2.	Status vom 6.11.1957 33
2.1.3.	Verlauf 36
2.1.4.	Sektion und histologischer Befund 41
2.1.4.1.	Makroskopischer Untersuchungsbefund 41
2.1.4.2.	Mikroskopische Untersuchungen 44
2.1.4.3.	Nachtrag zum Sektionsprotokoll 46

	Seite
2.2.	Fall 2, Monika Sch. (geb. 19.7.1945)
	47
2.2.1.	Anamnese (Familienanamnese)
	47
2.2.2.	Eigenanamnese
	47
2.2.3.	Jetzige Anamnese
	48
2.2.4.	Status
	49
2.2.5.	Verlauf
	51
2.2.6.	Sektionsbericht
	59
2.2.6.1.	Makroskopische Veränderungen
	59
2.2.6.2.	Histologische Befunde
	60
2.2.6.3.	Histochemische Untersuchungen
	62
2.2.6.4.	Vergleichende Darstellung beider fälle (Schema)
	63
3.	Diskussion
	64
3.1.	Familienanamnese und Familienbefunde
	64
3.1.1.	Unter dem Aspekt des Morbus Wilson
	64
3.1.2.	Unter dem Aspekt der tuberösen Sklerose
	65
3.2.	Fall 1 (Rainer Sch.)
	66
3.2.1.	Die tuberosklerotische Komponente
	67
3.2.2.	Die Morbus-Wilson-Komponente
	69
3.2.3.	Andere Befunde und Todesursache
	72
3.3.	Fall 2 (Monika Sch.)
	74
3.4.	Geschwisterbefall (Morbus Wilson)
	79
3.5.	Vergesellschaftung mit Mißbildungen und anderen Krankheiten
	80
3.5.1.	Die tuberöse Sklerose
	80

	Seite
3.5.2. Kombination des Morbus Wilson mit anderen Krankheiten	81
3.6. Zwillingsfälle	82
3.6.1. bei tuberöser Sklerose	82
3.6.2. bei Wilsonscher Krankheit	82
3.7. Wahrscheinlichkeit der zufälligen Kombination von Morbus Wilson und tuberöser Sklerose	83
4. Ergebnis der Literaturstudien	84
5. Zusammenfassung	85
Literaturverzeichnis	88 - 105
Lebenslauf	

In den Jahren 1957 und 1958 kamen an der Universitätskinderklinik München (Dr. v. Haunersches Kinderspital) zwei Kinder mit Morbus Wilson zur stationären Aufnahme. Die beiden Kinder, damals zwölfjährig, waren zweieiige Zwillingsgeschwister. Der Junge (Fall 1) litt außerdem an einer klinisch erkannten tuberösen Sklerose, die in ihrer Symptomatik von dem gleichzeitig bestehenden Morbus Wilson überlagert wurde, während das Mädchen (Fall 2) lediglich an Morbus Wilson erkrankt war.

Das seltene Auftreten und die beobachtete Kombination beider Krankheitsbilder warfen folgende Fragen auf:

1. Wurde die Kombination von tuberöser Sklerose und Morbus Wilson, wie sie im Fall 1 bestanden hatte, bereits in der Literatur beschrieben?
2. Ist die Kombination zufällig?
3. Mit welcher Frequenz tritt diese Kombination auf?

Die vorliegende Arbeit ist zum einen ein Beitrag zur Kasuistik der tuberösen Sklerose und des Morbus Wilson, zum anderen versucht sie auf Grund einer sorgfältigen Durchsicht von über 200 Stellen der Literatur, die aufgetretenen Fragen zu beantworten.

Einführend wird auf die historischen Daten, die Pathogenese, die pathologisch-anatomischen Veränderungen, das klinische Erscheinungsbild, die Formen der Vererbung und die Möglichkeiten der Therapie sowie auf die Prognose beider Krankheitsbilder eingegangen. Daran schließt sich die Beschreibung beider beobachteten Fälle an. Vor dem Hintergrund der durchgesehenen Literatur werden beide Krankheitsbilder diskutiert, die Ergebnisse der Studien mitgeteilt und am Ende zusammenfassend dargestellt. Das Vorgehen beim Studium der Literatur war darauf ausgerichtet, kasuistische Beiträge der zugänglichen Primärliteratur zu erfassen und zusammenfassende Darstellungen der Sekundärliteratur weitgehend zu berücksichtigen. Ergänzt wurde die Methodik durch persönliche Mitteilungen von Forschern auf diesem Gebiet.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß sich im gesamten durchgesehenen Schrifttum lediglich zwei Autoren finden, H. JOSEPHY (1936) und G. KOCH (1966), die über beide Krankheitsbilder zusammenfassend berichten.

1. Die beiden Krankheitsbilder

1.1. Die tuberöse Sklerose

1.1.1. Definition der tuberösen Sklerose

In die Gruppe der Phakomatosen (Phakos = Linse, Flecken) sind nach VAN DER HOEVE et al. (1937) die Neurofibromatosis v. RECKLINGHAUSEN, die v. HIPPEL-LINDAUSche Erkrankung, der Morbus STURGE-WEBER und die tuberöse Sklerose einzuordnen. Kennzeichnend für die hier abzuhandelnde tuberöse Sklerose sind geschwulstähnliche Fehlbildungen in verschiedenen Organsystemen vor allem ektodermalen Ursprungs wie Gehirn, Retina und Haut, aber auch in Organen mesodermaler Abstammung wie Niere und Herz.

1.1.2. Geschichtlicher Überblick

1862 beobachtete v. RECKLINGHAUSEN bei einem Neugeborenen multiple Hirnherde mit mehreren Geschwülsten des Herzens, deren Bedeutung man damals nicht kannte. Der Name "tuberöse Sklerose" stammt von BOURNEVILLE (1880), der bei Epileptikern verhärtete Knoten in der Hirnrinde fand und das gleichzeitige Auftreten von Nierengeschwülsten und Gesichtsausschlag mitteilte. PRINGLE (1890) untersuchte die Hautveränderungen eingehend und fand, daß das Gesicht bevorzugt befallen wurde und es sich dabei um eine "Hypertrophie der Talgdrüsen" handelte. Er bezeichnete diese Effloreszenzen als "Adenoma sebaceum". Grundlegende Erkenntnisse über Klinik und Pathologie der tuberösen Sklerose gewann man durch die

Arbeiten von BIELSCHOWSKY und GALLUS (1913) und BIELSCHOWSKY (1924).

Zusammenfassende Darstellungen der Klinik, pathologischen Anatomie und Genetik finden sich u.a. bei JOSEPHY (1936), VAAS (1940), BORBERG (1951), HALLERVORDEN (1953), WAARDENBURG (1963), KOCH (1966 und 1972) und DONEGANI et al. (1972).

1.1.3. Pathologische Anatomie

1.1.3.1. Gehirn

Die makroskopischen Veränderungen des Groß- und Kleinhirns bei der tuberösen Sklerose lassen sich nach BIELSCHOWSKY und FREUND (1918) in zwei Formen von Herden unterteilen:

1. derbe umfurchte Knoten mit zentraler Eindellung der Oberfläche,
2. verdickte und verhärtete "hypertrophische" Wucherungsgebiete.

Beide Formationen heben sich durch weißlich-graue Farbe von normalem Hirngewebe ab und haben keine bestimmte Lokalisation.

Topographisch lassen sich tuberöse Rindenpartien mit nabelförmigen Einziehungen abgrenzen. Histologisch weisen diese Herde eine diffuse Gliafaserwucherung besonders in älteren Herden auf. Sie bedingt die Sklerose der tuberösen Herde. Daneben erscheinen stark vergrößerte, monströse Ganglien- und Gliazellformen. Auffällig ist der starke Nervenzellverlust mit Architekturstörung. Die Vaskularisation der Herde ist gering.

Vorwiegend in der Gegend des Foramen Monroi finden sich die Ventrikeltumoren. Sie sind stecknadel- bis walnußgroß, verkalken häufig, liegen subependymär und können progressives Wachstum zeigen, so daß Hirntumorsymptome möglich sind. Histologisch bestehen sie aus zwei verschiedenen Gewebsanteilen, "erstens einem retikulären aus großen, polygonalen Zellen und zweitens einem fasciculären, aus sich durchflechtenden Zellbändern bestehenden Anteil. Dieser Bau erinnert an die zentralen Neurinome, d.h. Spongioblastome. Die Faserbildung ist in ihnen besonders stark" (SEITELBERGER, 1969). Angiomatöse Wucherungen können beobachtet werden.

Im Marklager finden sich heterotopische Zellhaufen von blastomatösen und atypischen Gliazellen, d.h. Zellen, die während der Migration liegengeblieben sind. Sehr selten finden sich Marklagertumoren, die histologisch als Spongioblastome zu bezeichnen sind.

BUSCH (1962) betont die Einheit von Gehirn und Auge als Teile des ZNS und charakterisiert die retinalen Tumoren der tuberösen Sklerose als den Ventrikeltumoren ähnlich. HALLERVORDEN (1953) beschreibt sie als kleine gliöse Tumoren der Retina und Papille. Histologisch handelt es sich nach v. d. HOEVE (1921) um gliöse Formationen, die im allgemeinen von den Nervensträngen ausgehen und oft große, undifferenzierte Zellen enthalten. Ähnliche Veränderungen im Sinne einer tuberösen Sklerose wurden weder am Rückenmark noch an peripheren Nerven beobachtet.

1.1.3.2. Haut

Unter den Hautveränderungen ist das Adenoma sebaceum (Typ PRINGLE) das hervorstechendste. Makroskopisch fallen schmetterlingsförmig um die Nase angeordnete Haut-effloreszenzen auf, die knötchenförmig, gelblich bis rötlich gefärbt und mit der Haut verschieblich sind. Histologisch zeigt das Gewebe Fibroangiomatose mit Hypo- oder Aplasie der elastischen Fasern, der Schweißdrüsen und Haarfollikel ebenso wie Hyper- oder Hypoplasie von normal sezernierenden oder fettig degenerierten Talgdrüsen (BORBERG, 1951). CROSETT (1966) sieht in den fälschlich als Adenoma sebaceum bezeichneten Hautveränderungen eine Angiomyolipomatose der Haut. Die Naevus-natur unterstreicht BUSCHKE (1904), da sich typische Naevuszellen in der Umgebung der kleinen Tumoren fanden. Außerdem kommen vereinzelte Hautveränderungen in Form von fibromatösen Knoten (Typ BARLOW) vor. Chagrinlederhaut findet sich meist lumbal und segmentär angeordnet (SCHUSTER, 1913). Sub- und periungual können Fibrome auftreten, während die Schleimhäute, vor allem das Zahnfleisch, Papillome zeigen. Daneben bilden sich vereinzelt andere Hautveränderungen aus, wie Pigmentnaevi, Vitiligo, Café - au - lait - Flecke, Teleangiektasien und Fibroepitheliome.

1.1.3.3. Innere Organe

Den Befall der Nieren bei tuberöser Sklerose gibt VIAMONTE (1966) mit 50 - 80 % an. Es sind scharf abgegrenzte Mischgeschwülste mit blastomatöser Wachstumstendenz.

ANDERSON und TANNEN (1969) bezeichnen sie als Angiomyolipome, weil sie Blutgefäße, glatte Muskelzellen und Fettgewebe enthalten.

Als Hamartome werden auch die grau-rötlichen Geschwülste des Herzens, die Rhabdomyome, angesehen. Sie liegen als umschriebene Bezirke abnormer Myokardfasern unter dem Endokard und haben Beziehungen zum Reizleitungssystem. Feingeweblich bestehen sie aus großen spinnenförmigen, wabigen Zellen, die durch Glykogen ausgeweitet sind. Sie enthalten häufig Fettgewebe; es gibt aber auch reine Lipome und Lipofibrome (HALLERVORDEN, 1953).

Leberhamartome sind selten. VIAMONTE (1966) weist auf zwei Fälle hin. Sie können Lipome, portale Fibrolipome oder portale Gallengangsproliferationen sein.

Bedeutsamer quoad vitam sind die Lungengeschwülste in Form von Wabenlungen mit myomatösen Veränderungen. (Zusammenstellung über die Kasuistik der Lungenveränderungen bei tuberöser Sklerose, siehe KOCH 1966).

Geringe Frequenz weisen die Knochenfehlbildungen auf. Im Schädel, in der Wirbelsäule und im Becken gibt es Bezirke fleckig vermehrter Knochendichte, die mit Gebieten von Verdünnung abwechseln. In den Phalangen können cystenähnliche Knochendefekte auftreten. Histologisch handelt es sich um Defekte, die mit dichtem Fasergewebe ausgefüllt und von unregelmäßiger Knochengewebsproliferation umgeben sind. (VIAMONTE 1966). Periostale Diaphysenverdickungen der langen Röhrenknochen sind möglich.

1.1.4. Klinisches Bild

Sämtliche beschriebenen Veränderungen treten in unterschiedlicher Intensität auf und können verschieden kombiniert sein. Die "klassischen" Fälle zeigen die klinische Trias:

1. epileptische Anfälle
2. Schwachsinn und
3. Adenoma sebaceum (VOGT, 1908) '

JOSEPHY (1936) erweitert diese Einteilung der Symptomatik, indem er Fälle mit visceralen Manifestationen und sogenannte Abortivfälle hinzufügt. BERG (1962) bezieht sich auf KUF'S und unterteilt die Symptomatik der tuberösen Sklerose klinisch und morphologisch in eine Frühform mit Entwicklungsstörungen und blastomatösen Fehlbildungen im Vordergrund und eine Spätform mit Hirntumorsymptomen.

1.1.4.1. Neurologische Symptome

Unter den zerebralen Symptomen treten Konvulsionen und verschiedene Grade von Schwachsinn am häufigsten auf. BORBERG (1951) gibt Konvulsionen in 80 % der tuberösen Sklerose-Fälle an. Die gehäuften epileptischen Anfälle reichen von generalisierten Krampfanfällen über Jackson-Anfälle, grand-mal-Anfälle, Absencen, petits maux bis zu einfachen Ohnmachtsanfällen. Sie treten im allgemeinen schon im Säuglings- und Kindesalter auf. KOCH (1966) sieht in gehäuft auftretenden Stati epileptici einen charakteristischen Zug der zerebralen Symptome.

Neurologische Symptome resultieren nach HALLERVORDEN (1953) hauptsächlich aus dem Befallensein des extrapyramidalen Systems (basale Stammganglien), vor allem des Corpus Striatum. Es kommt zu Störungen der unwillkürlichen Körperhaltung, der willkürlichen Mitbewegungen und besonders zu Regulationsstörungen im Muskeltonus. Ferner können neben Hirnnervenausfällen spastische Hemiparesen, Sensibilitätsstörungen, Lähmungen vom Little Typus und Tetraparesen bestehen. Die Ausprägung aller neurologischen Abnormitäten ist abhängig vom Ausmaß, von der Anzahl und Lokalisation der tuberosklerotischen Herde, jedoch stimmt das klinische Bild nicht immer mit der Ausdehnung der pathologischen Hirnveränderungen überein.

1.1.4.2. Psychische Symptome

Auf psychisch-intellektuellem Gebiet bilden Schwachsinnformen mit allen Übergängen von der Debilität bis zur Idiotie neben den epileptischen Anfällen die häufigsten und wichtigsten klinischen Symptome. Schwachsinn kann von Geburt an bestehen, manifestiert sich aber oft nicht bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres, um dann im allgemeinen an Ausprägung im Lauf der Krankheit zuzunehmen (BORBERG, 1951). Oft fehlt jede Sprachentwicklung bei Kindern mit tuberöser Sklerose, die zeitlebens idiotisch sind. Andererseits gibt es Fälle ohne Intelligenzverlust, selbst ohne jedes zerebrale Symptom (SCHNITZER, 1963).

1.1.4.3. Ophthalmologische Veränderungen

In 8,5 % der Fälle von tuberöser Sklerose (VAAS, 1940) bilden sich Augenfundusveränderungen aus. Sie bestehen ophthalmoskopisch aus weißen Flecken oder Papillomen der Papille und der Netzhaut und sehen nicht selten maulbeer- oder himbeerförmig erhaben aus. Funktionsstörungen des Auges, wie Gesichtsfeldausfall, Motilitätsstörungen, Papillenfunktionsstörungen, Nystagmus, Stauungspapille werden zum Teil auf die Augenfundustumoren, zum anderen Teil auf die hirndruckerzeugenden zerebralen Tumoren bezogen.

1.1.4.4. Kutane Veränderungen

Das Auftreten eines Adenoma sebaceum (Typ PRINGLE) wird gehäuft vom 4. bis 10. Lebensjahr bis zur Pubertät beobachtet. Seine Häufigkeit liegt bei 60 - 70 % der Fälle (KOCH 1966). Die Effloreszenzen sind im allgemeinen hirsekorngroße Knötchen und in Abhängigkeit von der Vaskularisation weißlich-gelb, rötlich, rötlich-braun bis dunkelrot. Prädisloktionsstelle ist das Gesicht, vor allem in schmetterlingsförmiger Anordnung beiderseits der Nase und in den Nasolabialfalten. Die Veränderung zeigt einen langsamen, kaum progredienten Verlauf, macht selten Beschwerden und stellt lediglich einen kosmetischen Defekt dar. Seltener und weniger charakteristisch sind andere Hautveränderungen wie subunguale Fibromatosis, Fibrome, Chagrinlederhaut, Pigmentnaevi, Café-au-lait-Flecken und Vitiligo.

Die vereinzelt beobachtete Papillomatosis der Schleimhäute fällt klinisch noch weniger ins Gewicht. Sie werden in der Mundhöhle, an Gaumen und Zahnfleisch sowie an den Konjunktiven, der Blase, im Darm oder an den Labia minora beobachtet.

1.1.4.5. Viszerale Symptome

Bauchschmerzen, Tumormassen in den Flanken und Hämorrhagien mit Hämaturien sind die häufigsten Symptome bei solitären oder diffusen, ein- oder beidseitigen Angiomyolipomen der Niere. Die Schmerzsymptomatik ähnelt der bei akuter Peritonitis (ANDERSON 1969). Schocksymptome sind möglich bei massiver Hämorrhagie in den vaskulären Tumor oder in den Retroperitonealraum. Erstaunlich ist das seltene Auftreten eines chronischen Nierenversagens (ANDERSON 1969).

Die Rhabdomyome des Herzens, in 10 - 33 % beobachtet (BORBERG 1951), sind häufig klinisch stumm, können aber EKG-Veränderungen im Sinne einer Herzinsuffizienz hervorrufen.

Spontanrupturen mit Pneumothorax und plötzlicher Tod sind, wenn auch selten, Folgen der beschriebenen Lungenveränderungen.

Exostosen und Enchondrome sowie Knochenverdickungen sind bei Beteiligung des Skeletts möglich.

Als Abortivfälle werden Beobachtungen gewertet, bei denen Hauterscheinungen fehlen oder gering ausgeprägt sind, Epilepsie und psychische Störungen nicht auftreten oder nur Hirntumorererscheinungen infolge exzessiven Wachstums eines

Ventrikeltumors imponieren (HALLERVORDEN 1953).

Im klinischen Erscheinungsbild variieren die verschiedenen Zeichen hinsichtlich Ausprägungsgrad und Kombination mit anderen stark, jedoch erscheinen eines oder mehrere sehr häufig innerhalb der ersten 5 Jahre, dagegen sehr selten nach dem 25. - 30. Lebensjahr (BORBERG 1951).

1.1.5. Die Diagnose der tuberösen Sklerose

Die Diagnose der tuberösen Sklerose wird sich in den meisten Fällen nach klinischen Gesichtspunkten stellen lassen. Wenig Aussagekraft besitzen biochemische Untersuchungen. Dagegen unterstreichen ILLING (1943) und LAGOS et.al. (1968) den Wert der Enzephalographie hinsichtlich der Diagnose von Ventrikeltumoren. DONEGANI et al. (1972) konnten mit Hilfe des EEG keine pathognomonischen Zeichen bei der tuberösen Sklerose finden.

Die Hirnangiographie bietet nur dann Aussicht auf diagnostischen Erfolg, wenn durch einen zerebralen Tumor die Strombahn einer Arterie eingeengt ist. Dagegen ist das Mittel der selektiven Angiographie bei der Diagnose von vaskularisierten Nieren- und Lebertumoren gut einzusetzen; VIAMONTE (1966) empfiehlt die selektive renale und coeliakale Angiographie zur Aufdeckung von Hamartomen. Einen gewissen diagnostischen Wert spricht er auch der Urographie zu.

Röntgenaufnahmen des Schädels und der Hände können mitunter zur richtigen Diagnose hinführen (ANDERSON 1969). Außerdem ist es möglich mittels Biopsie und histologischer Untersuchung der Leber und der Niere Hamartome in diesen Organen zu diagnostizieren.

Die klinische Differentialdiagnose ist bei Abortivfällen mit nur einem Symptom schwierig. Fehlen Hautveränderungen, weist oft die Familienanamnese in die richtige Richtung. Liegen nur Hautveränderungen ohne zerebrale Symptome vor, muß an die generalisierte Neurofibromatose v. RECKLINGHAUSEN gedacht werden. Bei Befall der Nieren kommt als Ausschlußdiagnose die polycystische Nierenerkrankung in Betracht.

1.1.6. Vererbung und Verteilung

Die tuberöse Sklerose ist ein direkt vererbliches Leiden (BERG, 1913). Sie wird dominant mit großer Variabilität in der Genmanifestation (heterophän) und ohne irgendein Anzeichen von Anteposition vererbt (BORBERG, 1951). Die Häufigkeit des Auftretens wird von ROSS und DICKERSON (1943) in der Durchschnittsbevölkerung des Staates Michigan auf 1 : 50000 geschätzt. GUNTHER und PENROSE (1935) geben eine Rate von 1 : 30000 für die schweren Fälle an. STEVENSON und FISCHER (1956) fanden in Nordirland eine Häufigkeit von 1 : 150 000.

Die Mutationsrate des Genlocus wurde von GUNTHER und PENROSE (1935) in England auf 4 - 8 mal 10^{-6} pro Gen pro Generation geschätzt. NEVIN und PEARCE (1968) gaben sie mit mindestens 10,5 mal 10^{-6} pro Gen pro Generation an, während ZAREMBA (1968) die Mutationsrate in Polen mit 11 mal 10^{-6} bezifferte.

Es besteht nach den Untersuchungen von VAAS (1940) keine Bevorzugung eines Geschlechts durch die Krankheit. Außerdem sprechen viele Befunde für den Befall aller Rassen (KOCH 1966).

1.1.7. Therapie

Die tuberöse Sklerose ist nicht kausal zu behandeln (DONEGANI et al. 1972). Phenobarbital und Mesantoin (DICKERSON 1951) sowie eine Dilantin-Therapie (ANDERSON 1969) wurden empfohlen. In der neuesten Mitteilung von DONEGANI et al. (1972) wird ein Versuch der symptomatischen Therapie der epileptischen Anfälle befürwortet, trotzdem sie notorisch erfolglos sei. DELLA ROVERE et al. (Zit.: DONEGANI et al. 1972) gaben ACTH und Mogadon als Therapie mit dem Erfolg einer Änderung des Anfallscharakters nach dem ersten Lebensjahr an.

1.1.8. Prognose

Prognostisch ist die tuberöse Sklerose auch heute noch als ungünstig zu bezeichnen. 30 % der Kranken sterben bis zum 5. Lebensjahr, 75 % vor dem 20. Lebensjahr (SCHNITZER 1963). KOCH (1966) gibt zwei Sterbegipfel an, der eine liegt mit einem Drittel der Todesfälle im ersten Lebensjahr, der zweite in der Pubertät. Eine schnelle Entwicklung massiver zerebraler Symptome wird als schlechte Prognose quoad vitam gewertet (BORBERG 1951). Es werden allerdings Patienten in der Literatur beschrieben, die älter als 70 Jahre wurden.

Nach KOCH (1966) scheint kein Zusammenhang zwischen Ausbruch und Lebenserwartung zu bestehen. Häufigste Todesursachen sind (BORBERG 1951) der Status epilepticus, interkurrente Krankheiten und Marasmus, seltenere sind Hirntumoren oder viszerale Veränderungen.

1.1.9. Pathogenese

An die Darstellung der gesicherten pathologisch-anatomischen und klinischen Befunde bei der tuberösen Sklerose seien noch einige Bemerkungen zur Pathogenese angefügt, über die heute noch Unklarheiten bestehen.

Bei der Beurteilung der Pathogenese ist entscheidend, daß es sich bei den Geschwülsten der tuberösen Sklerose nicht um maligne, destruierend wachsende Tumoren handelt, sondern um benigne, geschwulstartige Fehlbildungen (Hamartome). Ihre Entstehung liegt im Embryonalleben. Der Organbefall erfolgt gleichzeitig.

Die Geschwulstbildungen zeigen folgende Merkmale (HALLERVORDEN und KRÜCKE (1956):

1. Die Organanlage ist in der Regel nicht gestört, vielmehr die gewebliche Differenzierung.

2. Im Gehirn treten Fehldifferenzierungen und Dystopien durch Migrationshemmung auf. Es handelt sich nach BUSCH (1962) hauptsächlich um Migrationsstörungen der Spongioblasten und Neuroblasten auf dem Weg von ihrer endodermalen Matrix zur Hirnrinde, wobei man eine "Straße von Hetero^{to}pien" zwischen Ventrikelwand- und Rindenherden erkennen kann.

3. Die hauptsächlich betroffenen Organe (Gehirn, Herz, Niere) besitzen ein doppelwertiges Keimgewebe mit komplizierter Entwicklung.

Das Herzgewebe differenziert sich in Myokard und Reizleitungsfasern; das metanephrogene Gewebe in Harnkanälchen und Glomerulusapparat, die Matrix des Gehirns in Neuro- und Spongioblasten. Die blastomatös entarteten Zellen bei der tuberösen Sklerose gleichen in keinem dieser Gewebe den normalen. Sie besitzen außerdem einen besonderen Stoffwechsel, kenntlich an ihrem Glykogengehalt, aber auch dieses entspricht nicht in Erscheinung und Verhalten dem normalen Glykogen (HALLERVORDEN, 1953). Diese Fakten beweisen einen Differenzierungsdefekt des unreifen Gewebes.

Da bei der tuberösen Sklerose niemals das Rückenmark von den Gewebsveränderungen betroffen wird, nehmen HALLERVORDEN und KRÜCKE, 1956, an, daß es vor dem kritischen Zeitpunkt bereits fertig angelegt ist. Dies trifft für einen 7 mm langen Embryo zu, während bei 18 mm langen Embryonen schon Niere, Herz usw. in ihrer Struktur fertig angelegt sind. Die Autoren schließen daraus auf den Beginn der Störung zwischen der 3. und 4. Woche. Nach LÖWENSTEIN und STEEL (1941) ist der Determinationszeitpunkt für Netzhauttumoren die 4. bis 5. Embryonalwoche. HALLERVORDEN (1953) nimmt für die Geschwulstanlage determinierende Kräfte an, während die realisierenden Kräfte die Anlage zur Geschwulst formen sollen. Die Hirn- und Nierentumoren usw. seien schon bei der Geburt vorhanden, die Hauttumoren dagegen würden erst um die Zeit des 10. Lebensjahres "realisiert" und auch später. Der herdförmige Charakter deutet seiner Ansicht nach auf eine enge Beziehung zum Gefäßsystem hin, das selbst geschwulstige Wucherungen zeigt.

Zur Frage der Manifestation des Leidens an verschiedenartigem Keimgewebe äußern sich DONEGANI et al. (1972). Nach ihrer Ansicht ist die einzige valide Hypothese die eines pleiotropen Gens, d.h. eines Gens, das fähig ist, mehrere Organe und Gewebe zu betreffen (Geno-neuro-splanchno-dermatose).

1.1.10. Weiterführende Literatur

Umfassende Literaturangaben finden sich u.a. bei KOCH (1966), A. BORBERG (1951), DONEGANI et al. (1972) und G. KOCH (1972).

1.2. Die Wilsonsche Erkrankung

1.2.1. Definition

Völlig verschieden von der tuberösen Sklerose ist die Wilsonsche Erkrankung (Synonyma: Morbus Wilson, hepatolentikuläre Degeneration, hepatozerebrale Degeneration). Sie ist eine "genetisch bedingte Kupferstoffwechselstörung, die auf der vererbten Unfähigkeit beruht, normale Mengen von funktionstüchtigem Zäruloplasmin zu synthetisieren" (BICKEL und CLEVE 1967). Betroffen sind vor allem Leber, Gehirn, Niere und Hornhaut.

1.2.2. Historisches

Bekannt ist eine doppelseitige Linsenkernerweichung seit FRERICHs "Klinik der Leberkrankheiten" (1858). WESTPHAL (1883) und STRÜMPFELL (1898/99) fanden eine in Klinik und

Verlauf der multiplen Sklerose ähnelnde, aber pathologisch-anatomisch verschiedene Krankheit, die sie als "Pseudo-sklerose" bezeichneten. 1902 berichteten KAYSER und 1909 FLEISCHER über grünlich-braune Pigmentringe der Kornea, wobei das gleichzeitige Auftreten von Leberzirrhose nachgewiesen wurde. S.A.K. Wilson (1912) isolierte als erster ein einheitliches Krankheitsbild mit familiärer Häufung sowie Leberzirrhose und nannte es "progressive lenticular degeneration". v. HÖSSLIN und ALZHEIMER (1912) beschrieben die anatomischen Veränderungen des Gehirns bei der Pseudo-sklerose. Wilsons Fälle und die Pseudosklerosefälle faßte HALL (1921) als klinisch identisch auf und schlug den Namen hepatolentikuläre Degeneration vor. LÜTHY (1931) u.a. erkannten eine Störung des Kupferstoffwechsels als Ursache der Krankheit. KEHRER (1930) fügte eine Verlaufsform mit alleinigen Leberveränderungen ohne Gehirnbeteiligung, den sog. Abdominal-Wilson, zum klinischen Bild. MANDELBROTE et al. (1948) fanden Hypercuprurie, während UZMAN et al. 1948 eine Aminoazidurie nachwiesen. Vermindertes Zärluplasmin als Ursache der Kupferstoffwechselstörung bei Wilsonscher Krankheit erkannten SCHEINBERG und GITLIN (1952). Zusammenfassende Darstellungen über die Wilsonsche Krankheit finden sich u.a. bei JOSEPHY (1936), LANGE (1953), BICKEL und CLEVE (1967) und KOCH (1966).

1.2.3. Pathogenese und Pathophysiologie

Der Morbus Wilson beruht auf einer vererbten Störung der Zäruloplasminsynthese mit niedrigen oder fehlenden Konzentrationen im Plasma. Das Zäruloplasmin, ein Alpha-2-Globulin mit dem MG 151 000, ist ein kräftig blaues Plasmaprotein mit Oxydaseaktivität (RICHTERICH 1958) und der Fähigkeit 8 Kupferatome pro Molekül zu binden. Beim gesunden Menschen sind über 90 % des Plasmakupfers fest an Zäruloplasmin gebunden, der Rest liegt in einer relativ lockeren Bindung an die Albuminfraktion vor (SCHEINBERG und GITLIN 1952). Durch einen Zäruloplasminmangel steht vermehrt freies oder locker an Plasmaproteine gebundenes Kupfer zur Verfügung, das in Gewebe, Liquor und Urin übertritt. Es resultieren daraus Hypokuprämie, Kuprurie und Ablagerung pathologischer Kupfermengen in Leber, Gehirn, Niere, Kornea, Haut und Skelett (BICKEL und CLEVE 1967). Die Kupferakkumulation in den Geweben ist der primäre Faktor bei der Entstehung der charakteristischen hepatischen, neurologischen und renalen Veränderungen, wie Leberzirrhose, Zerstörung von nervösem Gewebe und toxischer Schädigung der Nierentubuli mit Aminoazidurie.

Beim Gesunden wie beim Wilsonkranken beginnt der Kupferstoffwechsel mit der Aufnahme von Kupfer aus dem Darm in ein Leber-Kupferprotein (Hepatocuprein, PORTER 1964). Es zeigt bei Wilsonpatienten höheren Kupfergehalt als normal. Nach der Leberpassage erscheint Kupfer in hohen Konzentrationen in freier Form im Blut, wird aber beim Gesunden

rasch und fast vollständig an die Zäruloplasminfraktion des Plasma gebunden. In dieser Form kann nur wenig Kupfer in inter- und intrazelluläre Räume abdiffundieren. Schließlich wird Kupfer in Leber und Darmwand vom Zäruloplasmin freigesetzt und im Stuhl ausgeschieden (BICKEL und CLEVE 1967). Bei Patienten mit Wilsonscher Krankheit ist die Überführung des Kupfers aus dem Hepatocuprein in das Zäruloplasmin aus noch unbekannten Gründen gestört. Wahrscheinlich handelt es sich um einen genetischen Defekt, der die Zäruloplasminsynthese betrifft. Da bei Neugeborenen physiologischerweise erhöhte Kupferspeicherung der Leber und mehr Vorstufen als funktionstüchtiges Zäruloplasmin vorliegen, vermuten RICHTERICH et al. (1960), daß Wilson-Kranke entweder unfähig sind, diese Vorstufen zu produzieren, oder sie in vollwertiges Zäruloplasmin zu überführen (Kinasedefekt). Es würde sich also in beiden Fällen um denselben Prozeß handeln mit der Einschränkung, daß gesunde Säuglinge nur einen vorübergehenden Zäruloplasminmangel mit Kupferspeicherung in der Leber aufweisen, während dieser Defekt bei Wilson-Kranken lebenslang anhält (RICHTERICH et al. 1960 und SCHEINBERG und STERNLIEB 1959).

1.2.4. Pathologische Anatomie

LANGE (1968) u.a. bezeichnen die erhöhte Kupferspeicherung der Leber als Ursache der anatomischen und funktionellen Störungen dieses Organs, wobei histologische Veränderungen sehr früh auftreten können. Die anderen Organe (Gehirn,

Niere und Auge) werden sekundär und später befallen.

1.2.4.1. Leberveränderungen

Pathologisch-anatomisch zeigt die Leber bei makroskopischer Betrachtung eine "atrophische, grobnoduläre postnekrotische Zirrhose" (BICKEL und CLEVE 1967). Mikroskopisch findet man nach BICKEL und CLEVE (1967) und WERNER und WEINMANN (1965) eine portale, von zahlreichen Gallengangs- und Kapillarneubildungen durchsetzte Fibrose, aufgetriebene, auseinandergedrängte Leberzellen, atrophische Zellverbände, fettige Degeneration, Zellnekrosen und ausgedehnte Parenchymregeneration. Die intraparenchymale Fibrose wie bei anderen chronischen hepatozellulären Fibrosen fehlt beim Morbus Wilson (WEINER 1964). Elektronenoptisch fällt das Vorkommen von Pigmentgranula, wahrscheinlich Kupferablagerungen, auf.

1.2.4.2. Gehirn

Die Gehirne juveniler Wilson-Kranker mit rasch progredientem Krankheitsverlauf (Wilson-Typ) weisen meist bilaterale, symmetrische Erweichungen mit Spaltbildungen im Bereich der Linsenkerne, vorwiegend im Putamen auf. Bei der chronisch verlaufenden "Pseudoskleroseform" (JOSEPHY 1936) ohne Spaltbildung erscheint das Striatum dunkelbraun und etwas verbreitert (KOCH 1966). In der Mehrzahl der Fälle werden darüber hinaus auch Rindenveränderungen und Schädigungen der subcortikalen weißen Substanz beobachtet (SCHULMAN 1971).

Meist sind die cortikalen Veränderungen symmetrisch an den oberen frontalen und parietalen Hirnrindenpartien lokalisiert. Sie sind fast durchweg nur mikroskopisch identifizierbar und weisen Abarten von Alzheimer-II-Makrogliazellen, regressive neuronale Veränderungen, Blutgefäßproliferation und spongiöse Degeneration der tieferen Cortexschichten mit möglichem Durchbrechen zur Oberfläche auf.

Die spongiösen Gewebsveränderungen der subcortikalen weißen Substanz beginnen unterhalb des Cortex und können sich zentralwärts ebenso wie in die Peripherie des Gehirns ausbreiten. Diese degenerativen Vorgänge finden sich häufig in den oberen frontalen und zentralen Hirnregionen (SCHULMAN 1971).

Mikroskopisch sind

1. Zerfallsherde mit netzartiger Reststruktur von Nerven- und Gliagewebe - Status spongiosus - und
2. Alzheimersche Makrogliazellen

charakteristisch für die hepatolentikuläre Degeneration.

Meist finden sich Mischformen zwischen "Wilson-Typ" und "Pseudosklerose-Typ", mit Überwiegen der einen oder anderen Form (BICKEL und CLEEVE 1967).

1.2.4.3. Niere

Die Nierenveränderungen bestehen aus Epithelabflachungen der proximalen Konvolutzellen und herdweise auftretenden, kuboiden Epithelzellen der Bowman-Kapsel. Histochemisch enthalten die

Epithelzellkerne des Nierenparenchyms Kupferablagerungen, sind dadurch aber morphologisch nicht geschädigt (REYNOLDS et al. 1966).

1.2.4.4. Auge

Der nach KAYSER und FLEISCHER benannte Hornhautring enthält in der Descemetischen Membran abgelagertes Pigment. Es handelt sich dabei teilweise um Kupfer. Zusätzliche Pigmentierung durch hämatogene oder melaninähnliche Farbstoffe kommen vor (SCHREIER 1955).

1.2.5. Klinik

1.2.5.1. Zwei Verlaufsformen

Die Wilsonsche Erkrankung tritt nach SCHREIER (1955) in zwei Formen auf.

1. Als ein akutes, innerhalb weniger Wochen oder Monate zum Tod führendes Krankheitsbild (Wilson-Typ).

2. Als die häufigere chronische hepatolentikuläre Degeneration, die erst nach mehreren Jahren oder Jahrzehnten zum Tod führt (Pseudosklerose-Typ).

TSCHUMI et al. (1973) fand ein erstes Häufigkeitsmaximum bezogen auf die klinische Manifestation der Krankheit zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr. Dies trifft auf die überwiegende Mehrzahl der Fälle zu, während wesentlich weniger Patienten gehäuft zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr an der hepatolentikulären Degeneration klinisch erkennbar

erkranken. Gestützt auf die pathogenetische Vorstellung, daß die Kupferstoffwechselstörung von Geburt an besteht, weist LANGE 1963 besonders auf die Früherkennung der Krankheit, möglichst vor dem 10. Lebensjahr, hin.

1.2.5.2. Symptomatik

1.2.5.2.1. Frühsymptome

Um Wilson-Kranke diagnostisch und therapeutisch möglichst vor irreversiblen Organschädigungen zu erfassen, ist die Kenntnis der Frühsymptome äußerst wichtig. Sie bestehen in flüchtigen ikterischen Schüben, wechselhaften Anämien oder Thrombopenien und passageren Bewegungs- oder Sprachstörungen (LANGE 1963).

1.2.5.2.2. Symptomatik fortgeschrittener Stadien

Das ausgeprägte Bild der Wilsonschen Krankheit weist im wesentlichen Symptome zentralnervöser und hepatischer Genese auf. In der Präpubertät und Pubertät finden sich häufig rasch progrediente parkinsonistische Krankheitsbilder mit Bewegungs-, Sprach- und vegetativen Störungen, wie Rigor, Dysdiadochokinese, Dysgraphien, Torsionsdystonien, Retro- und Propulsionen, Dysarthrien, Hypersalivation und Hypomimie (LANGE 1963). Psychische und intellektuelle Störungen, wie Charakterveränderungen, Verhaltensstörungen mit Jähzorn, Launenhaftigkeit, Angst oder unmotivierter Heiterkeit, sowie Nachlassen der schulischen Leistungen können erste auffällige

Symptome sein. Daneben kann es zu einer vorwiegend hepatischen Krankheitsform mit raschem und bösartigem Verlauf kommen (Abdominal-Wilson KEHRERS, 1930). Hepatisch-abdominelle Symptome stehen im Vordergrund, meist bevor neurologische Krankheitszeichen auftreten. Der Tod tritt schnell im Leberkoma oder aufgrund einer Oesophagus-varizenblutungen ein. Die den zweiten Häufigkeitsgipfel zwischen 20. und 30. Lebensjahr ausmachenden Fälle, sind vor allem sogenannte Pseudosklerosefälle. Hier imponiert besonders die neurologische Symptomatik. Wackel-tremor, Intentions-tremor, Flügelschlagen der Hände, Muskelrigidität, ataktischer Gang, weit ausfahrende Bewegungen, skandierende, verwaschene Sprache und relativ geringe Lebersymptome charakterisieren dieses mehr chronische Stadium. Nicht selten kommt es zu epileptiformen Krampfanfällen, die gelegentlich letal verlaufen. Es sind Wesensveränderungen und Störungen oder Verlust der intellektuellen Fähigkeiten möglich.

1.2.6. Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich einerseits auf die oben beschriebenen klinischen Symptome, andererseits auf physikalisch und biochemisch erhobene Befunde.

Der als pathognomonisch angesehene KAYSER-FLEISCHERSche Kornealring (LANGE 1963) läßt sich gut mit Hilfe der Spaltlampe diagnostizieren. Biochemisch sind eine erhöhte Kupferausscheidung im Urin (über 100 Gamma % pro 24 Std.), ein Kupferspiegel unter 80 μ % (= Gamma %) und ein

Zäruoplasminspiegel unter 23 mg pro 100 ml Serum die konstantesten Befunde. Der Zäruplasminnachweis kann durch Messung der Oxydaseaktivität nach RAVIN oder immunoelektrophoretisch erfolgen. Papierchromatographisch läßt sich die sehr häufige Aminoazidurie differenzieren. Besonders stark vermehrt sind die Aminosäuren Cystin, Serin, Threonin, Tyrosin und Lysin (BICKEL 1965). Leberfunktionsproben und Abweichungen im Blutbild fallen wenig krankheitsspezifisch aus (REYNOLDS 1966).

Geringe Aussagekraft besitzt auch die EEG-Prüfung, außer in Finalstadien der Krankheit (BEARN und KUNKEL 1956, WERNER und WEINMAN 1965). Die Leberbiopsie mit histologischer Untersuchung ist manchmal wertvoll. Nach Angaben TSCHUMIs et al. (1973) lassen sich präsymptomatische Patienten mit peroraler Penizillaminbelastung eruieren.

Die neurologische Differentialdiagnose (BICKEL 1965) erstreckt sich vor allem auf das Parkinson-Syndrom, auf die multiple oder diffuse Sklerose, das Littlesche Syndrom, choreatische Erkrankungen, Torsionsspasmen anderer Genese und die HALLERVORDEN-SPATZsche Krankheit. Schizophrenie und manisch depressive Psychosen sind differential-diagnostisch auszuschließen. Besonders abdominelle Frühsymptome müssen von einer Hepatitis bzw. einer juvenilen Leberzirrhose abgegrenzt werden.

1.2.7. Vererbung

Der Morbus Wilson ist formalgenetisch ein autosomal rezessives Erbleiden (BICKEL 1967 u.a.). Die generelle Genhäufigkeit für das mutierte Gen schätzt BEARN (1953) auf 1 : 500, die Häufigkeit der Krankheit auf 1 : 10 000. ARIMA und SANO (1968) geben die Genhäufigkeit in Japan mit 3,3 - 6,6 mal 10^{-3} an und betonen die hohe Blutverwandtschaftsrate der Eltern (1. Cousins). Hinsichtlich der Verteilung fanden sie keine Bevorzugung eines Geschlechts, einer Rasse oder Bevölkerungsgruppe.

1.2.8. Therapie

Die von WAISHE (1956) empfohlene Penizillamintherapie zur Kupfermobilisation aus den Geweben - nur D - Penizillamin ist nicht toxisch und therapeutisch verwendbar - wird heute zusammen mit Kaliumsulfid zur Kupferresorptionshemmung und einer kupferarmen Diät als Therapie der Wahl bei Morbus Wilson angesehen (WATTEN et al. 1968). Der Versuch einer Zäruloplasmins substitution brachte keine Besserung des Leidens (BICKEL 1966).

1.2.9. Prognose

Der Verlauf der Krankheit ist im allgemeinen umso progredienter, je früher sich die ersten Symptome zeigen. In allen Stadien der Krankheit kann es jedoch zu monate- oder jahrelang anhaltenden symptomfreien Intervallen kommen. Trotz lebensverlängernder Therapiemöglichkeiten ist die Prognose

"absolut infaust, der Verlauf stets letal, wenngleich er sich bei der Pseudoskleroseform gelegentlich über Jahrzehnte hinziehen kann" (BICKEL und CLEVE 1967).

1.2.10. Weitere Literaturangaben

Weitere Literaturangaben finden sich u.a. bei LÜTHY (1931), KOCH (1966), BICKEL und CLEVE (1966), BICKEL (1967), und in "BIRTH DEFECTS", Original Article Series: Wilson's Disease, Hrsg. The National Foundation, March of Dimes, New York 1968.

2. Kasuistischer Beitrag

Die etwas ausführlich vorgenommene Darstellung der Krankheitsbilder von tuberöser Sklerose und Morbus Wilson entsprang der Überlegung, die folgende detaillierte Beschreibung der beiden beobachteten Fälle vor einem breiten Informationshintergrund verständlicher zu machen.

2.1. Fall 1, Rainer Sch. (geb. 19.7.1945)

Die dieser Bearbeitung zugrundeliegenden Berichte werden von der Universitätskinderklinik München (Dr. v. Haunersches Kinderspital) unter der Krankenblatt-Nr. und der Röntgen-Nr. 1575/57 geführt.

2.1.1. Anamnese

Rainer Sch. war am Tag der Aufnahme, dem 5.11.1957, 12 4/12 Jahre alt. Von diesem Zeitpunkt datiert die erste zugängliche Anamnese- und Befunderhebung.

2.1.1.1. Familienanamnese

Von den Großeltern des Kindes lebte zu diesem Zeitpunkt nur noch ein Großvater (84 Jahre) mütterlicherseits bei guter Gesundheit. Die übrigen Vorfahren waren an malignen Tumoren verstorben, und zwar starb der Großvater der väterlichen Seite an einem Magenkarzinom, die Großmutter an einem Mammakarzinom, mütterlicherseits war die Großmutter ebenfalls einem Mammakarzinom erlegen. Ein Vetter des Vaters litt an einer multiplen Sklerose.

Die Eltern des Patienten, H. Sch. und G. Sch., lebten zu diesem Zeitpunkt und waren gesund. Aus ihrer Ehe wurden

vier Kinder geboren. Das erste Kind, Hellmut Sch., kam 1936 zur Welt und lebt, war aber einer eingehenden Untersuchung nicht zugänglich. 1940 wurde das zweite gemeinsame Kind, ein Junge, geboren, verstarb aber nach der vierten Woche an einer fraglichen Sepsis. Auch hier waren keine näheren Informationen zu erhalten. Die beiden folgenden Kinder, Rainer Sch. (Fall 1) und Monika Sch. (Fall 2), kamen als zweieiige Zwillinge 1945 zur Welt.

2.1.1.2. Eigenanamnese: Rainer Sch. (Fall 1)

Rainer Sch. wurde am 19.7.1945, angeblich 4 Wochen zu früh, als Zwillingskind geboren. Sein Geburtsgewicht betrug 3000 Gramm. Seine physische, psychische und intellektuelle Entwicklung war bis 1956 normal und altersentsprechend. Frühe Krankheiten oder Operationen waren: Otitis media re. als Säugling, Keuchhusten mit 1 Jahr, im 4. Lebensjahr Tonsillotomie, Masern mit 5, Mumps und Varizellen mit 6 und im 9. Lebensjahr eine Virus-Lungenentzündung. Das Kind wurde gegen Pocken, Diphtherie und Pertussis immunisiert.

Vom 24.8.1954 bis 13.10.1954 befand sich Rainer Sch. in stationärer Behandlung im Krankenhaus München-Schwabing wegen des Verdachts auf eine Hepatitis epidemica. Der 9 2/12 alte normal entwickelte Junge zeigte dort eine normochrome Anämie und persistierende subfebrile Temperaturen. Es fand sich anfänglich kein sicherer Anhalt für eine Hepatitis. Weder in der Umgebung Rainers traten ansteckende Hepatitis-

fälle auf, noch konnte eine Infektionsquelle für Rainer gefunden werden. Am Ende der 3. Woche des Aufenthalts trat eine ikterische Verfärbung der Haut und der Skleren auf. Die bereits gebesserte BKS stieg wieder an. Hepatomegalie wurde festgestellt. Das indirekte Serumbilirubin war erhöht, Thymoltrübungstest, Takata-Ara-Reaktion und Kältealdehyd im Urin waren positiv. Nach entsprechender Therapie klangen die hepatischen Erscheinungen langsam ab. Das Kind wurde nach acht Wochen beschwerdefrei und in gutem AZ nach Hause entlassen. Auffällig waren damals seine Ängstlichkeit und häufige Einschlafstörungen, jedoch bestand kein Intelligenzdefekt.

Ende 1955 stürzte er zum erstenmal vom Rad und brach sich dabei einen Unterarm. Anfang 1956 ließen Rainers Turnleistungen nach; er konnte keine Kniebeugen ausführen. Wesensveränderungen tauchten auf: aus gutmütiger Stimmung heraus brach er plötzlich in Jähzorn aus. Seine Stimmung wechselte sprunghaft. Bizarre Körper- und Handstellungen, wie abgespreizte Finger beim Essen kamen vor. Beim Kauen und Sprechen blieb der Mund halb geschlossen. Augenblicken plötzlichen lauten Aufheulens mit verzerrtem Gesicht folgten rasche Beruhigungsphasen. Stündlicher Urinabgang war nicht selten. In kurzer Zeit verschlechterten sich die Bewegungsstörungen deutlich, z.B. wurden rasch aufeinanderfolgende Bewegungen beim Schwimmen unmöglich. In dieser Zeit ereignete^{sich} der zweite Sturz vom Rad, mit angeblich halbstündiger Ohnmacht.

Vom 28.5. bis 28.6.1956 wurde das Kind zum zweitenmal ins Krankenhaus München-Schwabing aufgenommen. Rainer war damals 10 10/12 Jahre alt, körperlich und geistig altersgemäß entwickelt, zeigte jedoch ausgeprägte Koordinationsstörungen im Sinne einer Adiadochokinese. Auffallend war eine verwaschene, undeutliche Sprache. Am rechten Augenfundus fand sich ein Tumor, der den Verdacht auf tuberöse Sklerose weckte. Weitere Tumoren oder Hautveränderungen konnten nicht festgestellt werden, jedoch wies eine wallartige blasse Schwellung des Zahnfleischsaums noch in Richtung auf eine tuberöse Sklerose. Im Pyelogramm fand man beidseitige Doppelniere. Hinweise auf einen "parenchymatösen Prozeß" ergaben sich aus einer Lumbalpunktion. Im EEG vermutete man einen Herdverdacht, aufgrund einer fraglichen basalen Schädigung sowie eine mäßige Steigerung der Erregbarkeit über der linken Hemisphäre. Der Thorax war röntgenologisch unauffällig, die Wassermann-Reaktion negativ. Die oto-rhinolaryngologische Untersuchung fiel normal aus. Die Pneumenzephalographie deckte einen Hydrocephalus internus und tumorige Vorwölbungen in beiden Seitenventrikeln auf. Daraufhin kam es zu einer Verschlechterung des Zustands mit dreiwöchigem Erbrechen und Schluckbehinderungen. Rainer war jetzt nicht mehr schulfähig. Nach vierwöchigem Aufenthalt mit zunehmender Verschlechterung wurde das Kind nach Hause entlassen, wo es sich gut erholte. Bestehen blieben schnell wechselnde, von Stimmungen abhängige spastische

Zustände, besonders in der rechten Hand.

Im Herbst 1956 brachte ein Kuraufenthalt weitere Besserung. Eine schwere Heimwehreaktion nach einem Besuch der Eltern führte zu einer sofortigen Verschlechterung des Zustands mit erneuter Spastik der Extremitäten. Vorübergehende unbewegliche Haltung mit starrem Gesichtsausdruck wurde während des Spiels beobachtet. Es kam zu Speichelfluß. Dennoch war zeitweises Spielen und Laufen, wenn auch unbeholfen, möglich, insbesondere bestand kein Intelligenzdefekt.

2.1.1.3. Jetzige Anamnese

Am 5.11.1957 wurde Rainer Sch. in die Kinderklinik der Universität München im Dr. v. Haunerschen Kinderspital wegen vorausgegangener, wiederholter schwerer klonischer Krämpfe der rechten Gesichtshälfte und oberen Extremitäten sowie einer kurzzeitigen Facialisparese links eingewiesen.

2.1.2. Status vom 6.11.1957

Bei der Aufnahme fielen Kloni im Facialisgebiet rechts auf, die im Mundwinkelast beginnend, später auf das ganze Gesicht und die rechte Extremität übergriffen. Es bestand kein Bewußtseinsverlust. Das Kind konnte nicht frei gehen.

Die Erhebung des Status präsens am 6.11.1957 brachte folgende Befunde. Der 13 3/12 Jahre alte, große, dunkelhaarige, frisch aussehende Bub zeigte erheblich verlangsamte

Reaktionen, war gut ansprechbar und antwortete mit langsamer, unartikulierter, verwaschener Sprache. Der Mundwinkel rechts war besonders während des Lachens stark verzogen. Auffällig war eine innerhalb von Minuten wechselnde Spastik der Extremitäten mit Überwiegen der rechten Seite. Das Kind lag fast regungslos und zeigte kaum Mimik. Die Hände und Arme wurden kataton gehalten.

Der Schädelumfang lag um 2 cm über der Norm. Die Merkfähigkeit war gut erhalten, es bestand das Schulwissen der 1. Klasse eines Gymnasiums. Das Kind begriff sämtliche Vorgänge der Umgebung, zeigte aber keine Beteiligung am Spiel.

Im rechten Schultergelenk bestand eine Beugekontraktur. Die kleinen Handmuskeln rechts zeigten deutliche Atrophie. Die Tiefensensibilität war sicher ungestört. Alle Angaben kamen prompt und fehlerlos.

Die Haut war rein, sonnengebräunt und wies zahlreiche Hämatome an Knien und Unterschenkeln auf. Das Skelett war unauffällig.

Die Pupillen erwiesen sich als gleichgroß und normal reagierend. Der Lidschluß war beidseits schwach.

Äußerlich waren die Ohren normal.

Beide Arme zeichneten sich durch starken Rigor und Spastik mit wechselnder Intensität aus.

Die grobe Kraft der Hände war insgesamt, besonders jedoch rechts, stark herabgesetzt. Es bestand Hyperreflexie bei der Prüfung der Biceps-, Triceps- und Radiusperiostreflexe.

Der Patellarsehnenreflex war seitengleich gesteigert und nur von der Patellarsehne auslösbar. Seitengleich positiv war auch der Achillessehnenreflex. Die Zunge vorzustrecken, gelang Rainer nicht, ein Fibrillieren trat nicht auf. Der Babinskireflex fiel negativ aus. Beidseitig bestand ein Spitzfuß. In den Bewegungen der Arme war eine ausgeprägte Adiadochokinese feststellbar. Es fanden sich keinerlei Sensibilitätsstörungen.

Die Herztöne waren rein und regelmäßig. Auch über der Lunge war kein pathologischer Befund zu erheben. Dagegen bestand eine willkürliche Spannung des Leibes mit Blasenhochstand bis zum Nabel. Nach Katheterentleerung der Blase verschwand die Abwehrspannung. Die Leber war einen Querfinger unter dem rechten Rippenbogen tastbar; es fand sich keine Splenomegalie. Das Genitale war altersgemäß entwickelt und noch ohne Reifezeichen.

Zahnanomalien bestanden nicht. Die Zunge war trocken, weiß belegt. Die Racheninspektion zeigte kleine Tonsillen mit tiefen Krypten.

Das freie Gehen war charakterisiert durch steife Beinhaltung und außenrotierte Füße, wobei der rechte Arm wie ein steifer Flügel nach hinten abgedreht war und die linke Hand unbeholfene Mitbewegungen zeigte. Das Romberg-Zeichen war mit eindeutiger Fallneigung nach hinten positiv.

Die Laboruntersuchungen brachten folgende beachtenswerte Ergebnisse:

1. Blutbild: 4,12 Mio. Erythrozyten, Hb 82 %, BKS 18/Std.
2. Elektrophorese: Albumin 41,5 rel. % (normal $62,3 \pm 4,0$), Alpha-1-Globulin 4,2 rel. % ($4,5 \pm 1,3$), Alpha-2-Globulin 15,7 rel. % ($7,7 \pm 2,0$) Beta-Globulin 10,3 rel. % ($11,0 \pm 2,6$) und Gamma-Globulin 28,3 rel. % ($14,5 \pm 4,2$).
3. Urin: o - 2 Leukozyten, vereinzelte Erythrozyten und Bakterien.
4. Auf Lues spezifische Reaktionen fielen negativ aus.
5. Der Sabin-Feldmann-Test auf Toxoplasmose war auf 1 : 1024 erhöht.

Im EEG ergaben sich deutliche Allgemeinveränderungen, schwere pathologische Verlangsamung und Dysrhythmie über der linken Hemisphäre mit dem Schwerpunkt in der Präzentro-Temporal-Region. Der Befund sprach stark für einen lokalisierten Prozeß in der linken Hemisphäre:

2.1.3. Verlauf

Die am 8.11.1957 vorgenommene Augenuntersuchung ergab am rechten Auge, nasal der Papille einen großen maubbeerartigen Tumor, während der linke Fundus normal war. Beiderseits bestanden keine Stauungszeichen. Der Augenfundustumor wurde als der tuberösen Sklerose zugehörig angesehen.

Eine Lumbalpunktion brachte keine pathologischen Ergebnisse.

Nach Mylepsintherapie kam es in den folgenden Tagen zu mehrmaligem Erbrechen, einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit Schluckbeschwerden, die eine orale Nahrungsaufnahme verhinderten, Speichelfluß, Extremitätenspastik und mimischer Starre.

Innerhalb einer Woche bildete sich eine deutliche Zunahme der Extremitätenspastik aus, mit zeitweisen tonischen Krämpfen von 1 - 2 Min. Dauer. Nach einer Sondierung kam es zu einem abrupten Ende der Apathie und der Spastik. Es folgte ein Zustand völliger Erschlaffung in tiefem Schlaf (RR 110/80, Puls 96/min, Atmung 28/min). Im Urin fanden sich doppelt positiv Bakterien. Im EEG registrierte man schwere Allgemeinveränderungen wie bei bewußtseinsgetrübten Meningitisfällen, ohne Herdbefund und ohne latente Krampfentladung.

Ein akuter Fieberschub führte zu erneuter Spastik und tonischen Krämpfen. Der Patient mußte sondiert werden. Es zeigten sich keine signifikanten Laborbefundänderungen. Die Therapie umfaßte folgende Medikation: Terramycin, Parpanit f, Coffein, Zentropil und Luminal. Der Patient wurde mit Eiern, Milch, Zucker, Bananen ernährt. Unter dieser Behandlung erfolgte am 27.11.1957 bei mäßiger Besserung des Zustandes das dritte EEG. Es zeigte wieder schwere Allgemeinveränderungen im Sinne einer Verlangsamung ohne Herdbefund und ohne latente Krampfentladung.

Im weiteren Verlauf stand eine zeitweise Spastik der Hände in Vordergrund, bei völliger Apathie im Wachzustand. Die Sondierungen wurden bis zu 7 mal täglich wiederholt. Unter Sigmamycin-, Megaphen-, Zentropil-, Luminal- und Somnifen-Therapie kam es zu zeitweiliger Besserung und Aufhellung des Bewußtseins. Am 3.12.1957 stieg die Temperatur des Patienten plötzlich auf 39,4 Grad C morgens und sank auf normale Werte

am Nachmittag ab. Das Bewußtsein des Patienten wurde klarer, er reagierte an den folgenden Tagen auf Aufforderungen, begann wieder zu trinken, einfache Wörter zu sprechen und brauchte nicht mehr sondiert zu werden. Nach einem Besuch des Vaters verschlechterte sich der Zustand des Patienten wieder. Es kam zu linksseitigen Krämpfen.

In der Folgezeit verursachte eine Harnwegsinfektion (Bakterien +++ und Phosphatkristalle im Urin) einen erneuten kurzen Fieberanstieg mit deutlicher Zunahme der Extremitäten-spasmen. Das Kind mußte erneut sondiert werden. Unter Megaphen- und Mylepsin-Therapie ließen die Krämpfe und Unruhezustände für mehrere Tage nach, so daß orale Nahrungsaufnahme wieder möglich wurde.

Bei einer Untersuchung des Serums auf Kupfer fand man 6 Wochen nach der Klinikaufnahme einen mit 91 Gamma % (Mittel normal : 107 Gamma %) etwas erniedrigten Wert.

Zeiten der Besserung des Zustandsbildes wechselten mit tagelangen Phasen der Verschlechterung, ohne spontane Bewegungen, mit Kau- und Schluckbeschwerden, Unruhezuständen, spastischen, in Beugestellung fixierten Extremitäten und Verziehung des rechten Mundwinkels. Trotz intensiver Pflege bildeten sich Dekubitalgeschwüre am Rücken und über dem Os sacrum aus.

Nach zweimonatigem stationären Aufenthalt wurde von oädiatrischer Seite ein sich entwickelnder, schwacher Kornealring diagnostiziert, der bei einer augenärztlichen Untersuchung nicht mit letzter Sicherheit als Kayser-Fleischer-

Kornealring identifiziert werden konnte. Das EEG vom selben Zeitpunkt wurde am wachen Kind bei offenen Augen und unter Berücksichtigung der ständigen Megaphentherapie erstellt. Es zeigten sich starke Allgemeinveränderungen in Form von Aktivitätsreduktion über allen Regionen. Es bestand kein Anhalt für eine latente Krampfentladung oder einen Herdbefund.

Im Lauf der folgenden Wochen wurde das Kau- und Schluckunvermögen so ausgeprägt, daß bis zu 8 malige tägliche Sondierungen notwendig wurden. Begleitende, rezidivierende Fieberschübe mit 2+ Bakterien im Urin waren häufige Befunde neben der nahezu unveränderten Symptomatik. Ein Fieberschub am 21.2.1958, begleitet von hoher BKS (55 in der ersten Stunde) und elektrophoretisch nachgewiesener Hypalbuminämie, Alpha-2 und Gamma-Globulinvermehrung, führte zu einer kurzdauernden Bewußtlosigkeit.

Am 1.3.1958 machte das Kind, das jetzt Morphium-Hydrochlorid bekam, einen sehr spastischen Eindruck, zog beide Hände zum Hals, drückte sie fest an den Brustkorb und wies gelegentliche Muskelzuckungen auf. Ein weiteres Dekubitalgeschwür entwickelte sich am Hinterkopf. Eine Gewichtsreduktion von anfänglich 33,4 kg auf 24,0 kg war Ausdruck der nur durch Sonden aufrechtzuerhaltenden Nahrungsaufnahme bei völligem Schluckunvermögen des Kindes.

Ende März 1958 wechselten kurze Fieberschübe mit kurzen fieberfreien Intervallen ab. Rainer Sch. war unruhig, schrie plötzlich schrill auf und zeigte unveränderte Spastik der

Extremitäten. Er sprach immer schlechter auf Beruhigungsmittel an. Kennzeichnend für sein damaliges Aussehen (Abb. 1) waren der starre Blick, der offene Mund und die blasse Hautfarbe. Arme und Beine waren spastisch, gebeugt und passiv nicht streckbar. Es entwickelte sich ein immer deutlicher werdender Marasmus.

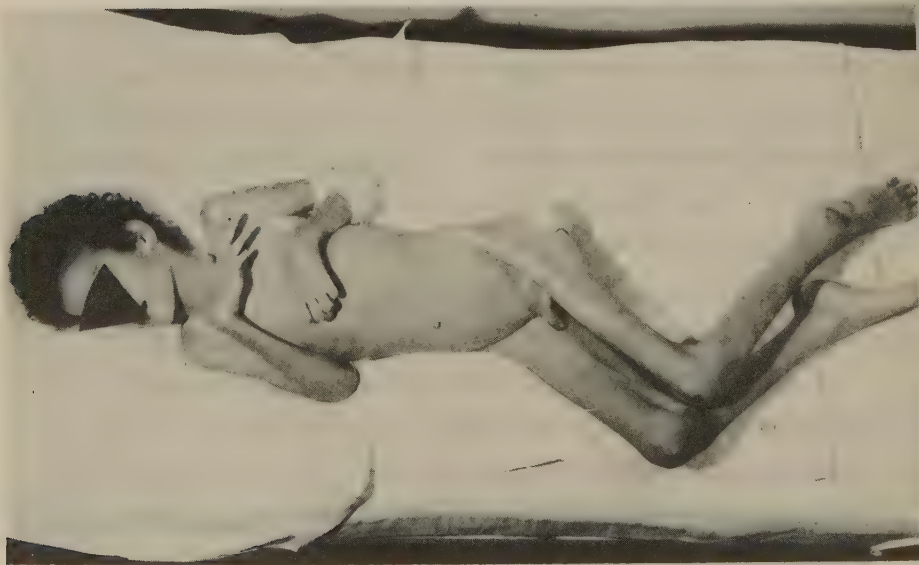


Abb. 1

Schwache Hustenstöße und oberflächliche Atmung wiesen auf pneumonische Infiltrate in beiden Lungenhälften hin. Am 17.4.1958, bei mäßigem Fieber, fand man einen Hämoglobingehalt von 61 % und einen BKS-Wert von 63 in der ersten Stunde. Nach

eintägigem Nachlassen des auf $40,3^{\circ}\text{C}$ angestiegenen Fiebers, war das Kind am 24.4.1958 hellwach, zeigte Lidspaltendifferenz, Kurzatmigkeit und Nasenflügeln. Eine einmalige zusätzliche Megaphengabe bewirkte eine kurzfristige Beruhigung, mit nachfolgendem Stöhnen und starker Unruhe, bis plötzlich um 22 Uhr das Kind ad finem kam.

2.1.4. Sektion und histologischer Befund

2.1.4.1. Makroskopischer Untersuchungsbefund

Die Sektion (SNr. 288/58, Obd. Dr. Löblich) vom 25.4.1958, vorgenommen im Pathologischen Institut der Universität München, ergab folgende Befunde.

Die Leiche des hochgradig kachektischen zwölfjährigen Jungen wies bei der äußeren Besichtigung trockene, blasse Haut und bis handtellergröße Dekubitalgeschwüre an den Auflagestellen auf. Die sichtbaren Schleimhäute fanden sich blass, die Skleren weiß, die Hornhäute trüb, die Pupillen gleich weit und rund. Die Körperöffnungen waren frei. Es bestanden schwerste Gelenkkontrakturen.

Bei der inneren Besichtigung erwiesen sich das Unterhautfettgewebe sowie die Muskulatur atrophisch. Das Peritoneum war glatt, im Bauchraum fand sich kein Erguß. Die Baucheingeweide lagen regelrecht. Die Dünndarmschlingen waren gebläht, der Dickdarm in den unteren Partien kontrahiert, während die Appendix unauffällig erschien. Das Zwerchfell stand beiderseits in Höhe der 4. Rippe, die Rippenknorpel waren elastisch, der Brustkorb gleichmäßig gewölbt. Die

Lungen sanken kaum zurück und lagen frei in trockenen Brusthöhlen mit feuchtglänzender Pleura.

Der Herzbeutel zeigte sich außen glatt und fettfrei, innen feucht glänzend, ohne Vermehrung des Liquor pericardii. Das Herz war kontrahiert, ebensogroß wie die Leichenfaust, das Myokard von normaler Dicke, blass rotbraun und feucht glänzend, die Herzhöhle nicht erweitert, der Klappenapparat zart. Fenrer fanden sich zarte Herzkranzgefäße und gallertige Atrophie des epikardialen Fettgewebes.

Beide Lungenhälften waren gleich groß, ihre Oberfläche glatt, Die Oberlappen erschienen blaß graurot, die Unterlappen dunkelbraunrot verfärbt, feuchtglänzend und enthielten dichtstehende, punktförmige Pleurablutungen. Nach Schnitten durch die Oberlappen fand sich ein stark blut- und ödemreiches Parenchym, in den Unterlappen dagegen dunkelrote und graurote, gekörnte Verdichtungen mit zentraler Abszedierung über mehreren Läppchengruppen. Die Lungengefäße waren unauffällig, die Bronchien weit, die Schleimhaut gerötet, rosa Schaum und Schleim enthaltend.

Die Leber erwies sich als vergrößert, fest, dunkelbraunrot und auf der Oberfläche gleichmäßig, kleinknotig gehöckert. Die Schnittflächen zeigten einen gleichmäßigen, kleinknotigen Umbau ohne deutliche Läppchenzeichnung. Die intra- und extrahepatischen Gallenwege, die Gallenblase und Pfortaderäste waren unauffällig.

Die Milz zeigte eine Vergrößerung mit glatter, wenig verdickter Kapsel. Schnitte erbrachten eine feste Konsistenz

und dunkelrote Farbe, ohne daß die Follikel sichtbar gewesen wären.

Im Bauchraum waren die Lymphknoten wenig vergrößert, blaß und milchig. Der Thymus war involviert und graurosa. Die Nebennieren wiesen eine breite gelbe Rinde und blaß-braunes Mark auf.

Im stark kontrahierten Magen fiel eine blasse Schleimhaut mit punktförmigen Blutungen im Fundus auf. Der Dün- und Dickdarm erwiesen sich als unauffällig.

Beide Nieren waren gleichgroß, leicht zu entkapseln und von glatter Oberfläche. Im atrophischen Fettgewebe der linken Nierenkapsel fanden sich erbsgroße, gelbe Knoten, während die linke Nierenrinde einen linsengroßen grauen Knoten aufwies. Auf den Schnittflächen imponierte das Parenchym feuchtglänzend, blaß, kontrastarm. Rechtsseitig bestanden doppelte Nierenbecken und Harnleiter. Die Harnblase war weitgestellt, mit Urin gefüllt, ihre Schleimhaut dunkelrot, glatt und wies flächenhafte submuköse Blutungen auf. Die Geschlechtsorgane, das Gefäß- und Skelettsystem waren nicht verändert.

In den Halsorganen fanden sich atrophische zerklüftete Tonsillen, blasse, feingekörnte Schilddrüsenlappen und feste, braun gefärbte Speicheldrüsen.

Das knöcherne Schädeldach zeigte gleichmäßige Wölbung, dunkelrote Diploe und glatte innere Oberfläche. Die Dura war glatt, blaß, gespannt. Die Blutleiter waren gefüllt, die

Meningen sehr ödematös. Beide Hirnhälften erwiesen sich als gleichmäßig gewölbt, bei abgeflachten Windungen und verschmälerten Furchen. Im Bereich des rechten Gyrus frontalis, Praecuneus, Gyrus occipitotemporalis, linken Gyrus postcentralis und Lobulus parietalis superior fanden sich tastbare, umschriebene Verhärtungen der Windungen. Die Ventrikel waren erweitert, mit klarem Liquor gefüllt und wiesen umschriebene Ependymauftreibungen auf. Keine Veränderungen wiesen die Stirnbasisarterien, der Schädelgrund, die Innenohren und Nebenhöhlen auf.

2.1.4.2. Mikroskopische Untersuchungen

Der histologische Untersuchungsbefund ergab für die rechte Niere eine Stauungshyperämie und einzelne pyelonephritische Narben in der Rinde mit perivaskulären Rundzellinfiltraten. Die Glomerula- und Tubulusepithelien waren intakt. Linksseitig war die Nierenbeckensubmukosa durch fibröse Bindegewebsverdichtungen narbig verbreitert und von stark erweiterten Venen und dichten Rundzellinfiltraten durchsetzt. In der Rinde zeigte ein umschriebener Knoten fibromartig verflochtene Fasern, große Gefäße und Fibrozyten bzw. Schwannsche Zellen mit wirbelartiger Anordnung.

Diagnose: Abgelaufene Pyelonephritis und Angiofibrom der Niere.

Die Milzfollikel wiesen Vergrößerung, die Zentralarterie Wandfibrose, die Trabekel fibröse Verdickung und das Reticulum Faservermehrung auf. Es bestand eine Hyperämie der

roten Pulpa.

Diagnose: Fibrose der Milz.

Das Herz war bis auf ein interstitielles Ödem frei von Veränderungen, insbesondere frei von Rhabdomyomen.

In der Lunge fanden sich alle Anzeichen einer eitrigen Bronchitis und abszedierender Bronchpneumonie.

Das Pankreas wies neben einem interstitiellen Ödem und akuter Stauungshyperämie keinen krankhaften Befund auf.

In den Lymphknoten waren Zeichen einer subakuten Lymphadenitis zu sehen, deren Ursache man auf die Dekubitalgeschwüre bezog.

Auffällig verändert waren die Speicheldrüsen. Man fand eine Fibrose mittleren Grades mit Vermehrung der kollagenen Fasern im Interstitium, Sprengung der Drüsenläppchen und Erweiterung der Ausführungsgänge. In den Drüsenepithelien war vereinzelt feinkörniges Pigment abgelagert.

Diagnose: Fibrose der Speicheldrüsen.

In den Nebennieren war eine Lipoidanhäufung in der Zona fasciculata festzustellen, während die übrigen Abschnitte der Rinde lipoidfrei waren. Das Mark war nicht verändert.

Weiterhin fand sich in der Hypophyse ein starker Gehalt an Hauptzellen und starke Füllung der Gefäße.

Diagnose: Akute Hyperämie

Die Leberveränderungen bestanden in gleichmäßiger Vermehrung des Bindegewebes der Glissonschen Felder mit dadurch bedingter trabekulärer Sprengung der Leberläppchen aus ihrem Verband. Innerhalb der fibrösen Abschnitte zeigten sich

lockere Rundzellinfiltrate. Die Leberzellen waren wenig glykogenhaltig und fettfrei, zahlreiche enthielten ein feinkörniges braunes Pigment.

Diagnose: Kleinknotige Leberzirrhose.

Die mikroskopische Untersuchung des rechten Auges erbrachte eine starke Gliafaser- und Zellwucherung des Sehnervs und starke Vermehrung der Schwannschen Scheidenzellen an der Eintrittsstelle des Sehnerven mit pilzförmiger Vortreibung gegen die Retina.

Diagnose: Knotenförmige (tuberöse) Sklerose.

Das Gehirn war im Bereich der makroskopisch feststellbaren Verhärtungen, besonders in der Rinde und im Bereich der umschriebenen Auftreibungen des Ependyms auffällig. Es zeigte sich an diesen Stellen eine umschriebene Gliazell- und Faserwucherung mit unregelmäßiger Anordnung der Gliafasern. Die Zellen erreichten teilweise die Größe von Ganglienzellen und hatten bizarre Ausläufer, die sich weit zwischen den Fasern verzweigten. In der Nisslfärbung stellten sich die Fortsätze besonders eindrucksvoll dar.

Diagnose: Tuberöse Sklerose.

2.1.4.3. Anmerkung zum Sektionsprotokoll

Erst nachdem die Zwillingschwester Rainers, 9 Monate nach dessen Tod, an einem nachgewiesenen Morbus Wilson erkrankt war, fand die Leberzirrhose Rainers wieder Beachtung. Es wurde eine Kupferbestimmung nach Okamoto und Utamura an einem noch konservierten Lebergewebsstück vorgenommen. Deutlich positive Kupferbefunde bewiesen eine pathologisch erhöhte Kupferspeicherung in der Leber Rainers. Damit war in Übereinstimmung mit der klinischen Symptomatik festzustellen,

daß Rainer Sch. an einer tuberösen Sklerose kombiniert mit Morbus Wilson erkrankt war.

2.2. Fall 2, Monika Sch. (geb. 19.7.1945)

2.2.1. Anamnese (Familienanamnese)

Das Kind Monika Sch. wurde als Zwillingsschwester von Rainer Sch. (Fall 1) geboren. Damit ist die Familienanamnese beider Fälle identisch und erübrigt sich an dieser Stelle.

2.2.2. Eigenanamnese

Die Geburt des Kindes verlief aus einer Steißlage heraus. Mit einem Geburtsgewicht von 2000 Gramm kam das Kind vorübergehend in einen Inkubator. Die somatische, psychische und intellektuelle Entwicklung des Kindes verlief bis zu ihrem 7. Lebensjahr altersentsprechend. Einzig die Artikulation war durch leichtes Lispeln beeinträchtigt.

Mit einem Jahr überstand Monika die Masern, Keuchhusten mit 2 Jahren, Mumps mit nachfolgender Otitis media im 4. Lebensjahr. Das Kind wurde gegen Pocken und Diphtherie immunisiert. Mit 6 10/12 Jahren, im Mai 1952, war sie wegen einer Gelbsucht - die erste Gelbsucht im Fall 1 trat erst im August 1954 auf - unter der Diagnose Hepatitis epidemica 4 Wochen bettlägerig, erholte sich aber wieder gut. Nach einem Tag Schulfähigkeit trat ein Ikterusrezidiv mit grünlichem Hautkolorit auf. Daraufhin verschlechterte sich bei häufigem Erbrechen der Gesundheitszustand. Monika konnte nicht mehr so gut schreiben, war rasch ermüdbar und zeigte eine verwaschene Sprache. Es kam zu unkoordinierten Bewegungen der Hände und Füße. Von Juli 1953 bis Dezember 1953

war sie im Krankenhaus München-Schwabing wegen "Leberzer-
setzung" in stationärer Behandlung. Auffällig waren das
apathische Verhalten und die häufigen Ikterusrezidive.
Bei ihrer Entlassung in gebessertem Allgemeinzustand be-
stand eine physische Entwicklungsverzögerung ohne
geistige Abweichungen.

Anfang 1954, anlässlich einer Appendektomie, erbrachte
eine intra operationem vorgenommene Leberinspektion eine
enorme Vernarbung des Organs. Der Gesundheitszustand des
Kindes besserte sich unter strengster Diät. Unerklärt blieb
die wachsende Nervosität Monikas. 1955 wurde sie plötzlich
als Rechtshänderin im Schreiben zur Linkshänderin, angeb-
lich wegen Beschwerden in der rechten Hand. Zwei Kuraufent-
halte vom Herbst 1956 bis Ostern 1957 und im Herbst 1957
brachten eine Besserung der Bewegungs- und Sprachstörungen.
Die rechte Hand und das linke Bein waren auffällig schwächer
entwickelt als die gegenseitigen Extremitäten. Bei ihrer
Rückkehr im Oktober 1957 verschlechterte sich die Sprache
wieder. Unkoordinierte, ausfahrende Bewegungen traten er-
neut auf. Das Kind war kaum in der Lage, die Finger zu
beugen. Es kam zu einem kurzen Ohnmachtsanfall, ohne
retrograde Amnesie, ohne Erbrechen, ohne Krämpfe oder
Zungenbiß.

2.2.3. Jetzige Anamnese

Mitte Februar 1958 trug Monika bei einem Sturz eine
Contusio cerebri davon. Brechreiz, fehlende Erinnerung an

das Ereignis, Einnässen und taubes Gefühl der rechten Wange waren die damaligen Symptome. Nach dreiwöchiger Bettruhe besserte sich der Zustand. Einerseits ließen die ausfahrenden und unkoordinierten Bewegungen nach, andererseits bildete sich eine Mimikarmut aus.

2.2.4. Status

Vom 7.3.1958 bis 8.3.1958 wurde Monika zur stationären Untersuchung in die Universitätskinderklinik München im Dr. v. Haunerschen Kinderspital aufgenommen, um eine tuberöse Sklerose, an der zu diesem Zeitpunkt ihr Zwillingsbruder litt, auszuschließen. Folgender Status wurde damals erhoben. Die Patientin war ein großes, schlankes, dunkelhaariges, gut altersgemäß entwickeltes Mädchen im Beginn der Pubertät. Der Hautteint erschien dunkel, die Muskulatur dürftig entwickelt. Es bestand eine ausgeprägte Ataxie beim Gehen mit deutlicher Mitbewegung der Arme. Zeitweise kam es zu unkoordinierten, ausfahrenden, ataktischen Bewegungen. Die Sprechweise war fahrig, impulsiv und verwaschen. Trockene Haut mit deutlichem Dermographismus ruber wurde festgestellt. Es bestanden Teleangiektasien an den Wangen. Die Haltung war schlaff. Hochgradige Cubita vara, angedeutete Genua valga und eine leichte Rechtsskoliose der unteren BWS fielen auf.

Die Bulbi waren frei beweglich. Das Kind konnte jedoch schnelleren Bewegungen nicht mit der Augenachse folgen. Pupillenreaktion, Lidschluß und Augenfundus zeigten keine krankhaften Veränderungen. Die Ohrenuntersuchung fiel normal

aus. Eine deutliche Unkoordiniertheit der Sprechbewegungen mit breitgezogenen Lippen fiel auf. Sämtliche Reflexe waren nicht pathologisch verändert. Die Sensibilitätsprüfungen waren normal. Es bestanden keine Gelenkveränderungen.

Die Schilddrüse wies eine diffuse parenchymatöse Struma auf. Bei den Untersuchungen von Herz und Lunge fand man nichts Pathologisches. Die Leber war derb, glattrandig und am Rippenbogen stehend, die Milz dagegen nicht tastbar. Zeichen der Reifung waren deutlich erkennbar. Mundhöhle und Rachen waren normal, die Tonsillen klein.

Beim Finger-Nasen-Versuch wurde das Ziel zwar getroffen, die Bewegung der Arme war dabei jedoch ausfahrend und ruckartig. Das Blutbild, die BKS, das EKG und EEG sowie Röntgenaufnahmen der Lunge und des Schädels waren nicht pathologisch verändert. Die Eiweißelektrophorese wies mit einer Gamma-globulinvermehrung auf 21,3 % Zeichen leichter proliferativer Prozesse auf. Eine Schriftprobe (Abb. 2) zeigte noch keine signifikanten Koordinationsstörungen.

Es konnte kein Zusammenhang mit der tuberösen Sklerose des Bruders hergestellt werden.

Ich bin die Monika Schi u. wohne in München 19
Dorfer 8¹⁷

2.2.5. Verlauf

Eine Kontrolle der erhobenen Befunde fand am 30.4.1958 statt. Die Betroffenheit über den vorangegangenen Tod des Zwillingsbruders führte zu einer Verschlechterung der Bewegungsstörungen, wie sie die erneute Schriftprobe (Abb. 3) zeigt.

Monika Sch.
München 19 Bontei Volkstr. 21
Ich bin in der Volksschule
an der Leipzigerstr. u. gehe
in die 6. Klasse.

Abb. 3

Die physikalisch-chemischen Untersuchungen zeigten lediglich eine leichte Vermehrung der Aminosäuren Cystin, Threonin, und Tyrosin im Urin.

Während eines Kuraufenthalts von Mai bis Ende September 1958 wurden die Bewegungen des Kindes immer ungeschickter. Die Abb. 4 verdeutlicht die Schwere der Koordinationsstörungen.

Handwritten: 4. 10. 58

Handwritten: Bad - Konstanzer
Lao - ...

Bas.

Abb. 4

Seit Mitte Oktober 1958 nahmen die Bewegungsstörungen so zu, daß das Kind keine willkürlichen Aktionen ausführen konnte. Die Stimme war monoton und sonor geworden.

Mit dieser Symptomatik wurde das Kind am 31.10.1958 erneut in die Universitätskinderklinik München aufgenommen. Der Untersuchungsbefund vom Aufnahmetag brachte folgende neue Ergebnisse. Die Wesensveränderung war fortgeschritten und durch Euphorie und Lebhaftigkeit charakterisiert. Das Gesicht zeigte Mimikarmut. Die Bewegungsstörungen bestanden aus einer hochgradigen Ataxie mit stärksten, unkoordinierten, ausfahrenden Gliederbewegungen. Alle Spontanbewegungen wurden verkrampft, ruckartig gebremst und sehr rasch ausgeführt. Der Gang war steif und stelzend, das Auftreten erfolgte auf den Fersen in Rückenlage bei Lendenlordose. Die Arme wurden dabei abgewinkelt und völlig steif gehalten. Eine motorische Unruhe war unverkennbar. Die Sprache war schnell, verwaschen, abgehackt und unartikuliert.

Auffällig war die dunkle Pigmentierung der Haut auch an nicht belichteten Körperstellen. Gegenüber früheren

Untersuchungen zeigte sich jetzt ein etwas verwaschener Kornealrand mit zarten, leicht trüben Ringen in der Sklera.

Der Muskeltonus der Arme und Beine war stark erhöht. Es bestand eine hochgradige Adiadochokinese und ausgeprägte Ataxie. In der Armmuskulatur wurden sehr lebhaftes Eigenreflexe gefunden. Die Patellarsehnenreflexe waren seitengleich gesteigert. Die übrigen Reflexe und die Sensibilität waren ungestört. Der Finger-Nasen-Versuch und Knie-Haken-Versuch waren durch unwillkürliche, einschließende Bewegungen stark beeinträchtigt.

Die Untersuchung der Bauchorgane brachte weder eine Hepato- noch eine Splenomegalie. Alle übrigen Organe zeigten keine Veränderungen gegenüber dem letzten Untersuchungsbefund.

Die serologischen und hämatologischen Routineuntersuchungen brachten keine krankhaften Befunde. Im EKG fand man einen deutlichen Linkstyp, PQ-Verkürzung, Myogrammüberlagerungen und eine fragliche ST-Senkung in I. Das EEG vom 4.11.1958 zeigte weder latente Krampfentladungen noch Herdbefunde. Außer einer flachen Grundaktivität bestanden keine sicher pathologischen Veränderungen. Insbesondere die Kupferanalyse des Serums war mit 95 Gamma % (normal 107 Gamma %) nicht signifikant erniedrigt. Dagegen war der Serumeisenwert auf 33 Gamma % (normal 80 - 120 Gamma %) abgesunken. Im Urin fanden sich Oxalat- und Uratkristalle, sowie vereinzelte Leukozyten, jedoch bestand keine Aminoazidurie. Das Kind wurde anfangs mit Parpanit und Somnifen behandelt.

Eine ophthalmologische Untersuchung am 5.11.1958 in der Universitätsaugenklinik München führte über einen deutlichen, olivgrünen, typischen Kayser-Fleischer-Kornealring in der Peripherie der Hornhaut beider Augen (Abb. 5) zur Diagnose eines Morbus Wilson.

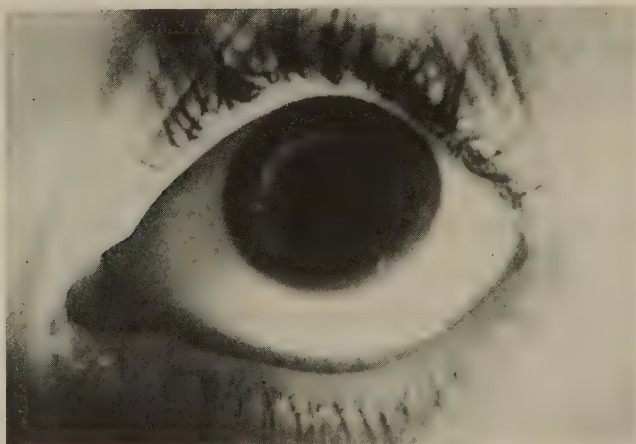


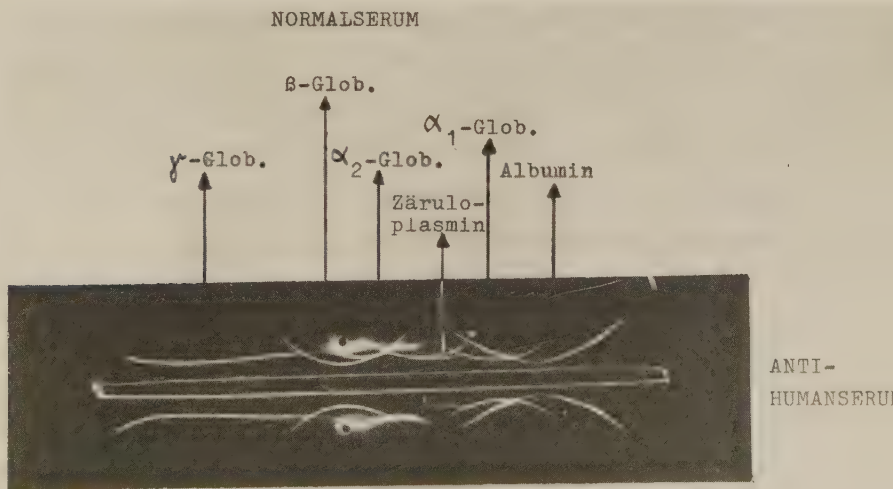
Abb. 5

Die Urin-Kupferbestimmungen erbrachten keine Mehrausscheidung an Kupfer. In der Lipidelektrophorese war ein Überwiegen der Alpha-1-Lipide auffällig.

Am 27.11.1958 brachte eine quantitative immunologische Bestimmung des Zärluplasmins im Serum der Patientin einen stark erniedrigten Zärluplasmingehalt von 1,6 mg % (Kontrollwerte bei gesunden Erwachsenen nach dieser Methode: 10 - 36 mg %).

Nach einem Sturz aus dem Bett, anfang Dezember 1958, mit nachfolgendem kurzen Bewußtseinsverlust traten bei Monika Doppelbilder auf. Der neurologische Status war unverändert, dagegen zeichnete sich eine psychische Veränderung ab. Apathie, Teilnahmslosigkeit, leere, mühsame Sprache und starrer, inhaltsloser Gesichtsausdruck waren kennzeichnend. Das Aminosäurechromatogramm des Urins (Prof. H. Bickel, Marburg) brachte keine Hinweise auf eine Aminoazidurie. Der Serum-Kupfergehalt sank weiter auf 83 Gamma % ab, während die Urin-Kupferausscheidung trotz einer schwermetallbindenden Medikation unverändert im Normbereich lag. Das psychische Befinden der Patientin besserte sich wieder, behielt jedoch enthemmte Züge.

In der Immunelektrophorese des Patientenserums vom 24.12.1958 ließ sich das Zärluplasmin nicht als Immunpräzipitat nachweisen (Abb. 6).



SERUM MONIKA SCH.
Abb. 6

Perioden unmotivierter, mehrminütiger Schreiattacken mit fratzenhaft verzerrtem Gesicht bei sonstiger Apathie wechselten mit Zeiten langsam fortschreitender Enthemmung und Persönlichkeitsveränderung ab. Neben anderen Therapieversuchen, kupferarmer Diät und Sedativa, wurde am 10.2.1959 mit einer zweiwöchigen D-L-Penicillamintherapie begonnen. Dabei verschlechterte sich das klinische Bild derart, daß nach wiederholten Schreianfällen und stärkster Spastik der Extremitäten bei unverändert niedriger Kupferausscheidung im Urin das Penicillamin abgesetzt werden mußte. Das EEG war immer noch normal.

Nach einer erneuten Verschlechterung des klinischen Bildes wurde am 5. und 6.3.1959 ein zweiter Versuch mit Penicillamin wieder abgebrochen, da eine nochmalige Verstärkung der Symptome eintrat.

Die immunologische Bestimmung des Zärluplasmins im Serum des Vaters, der Mutter und der Tante der Patientin brachte völlig normale Werte. Im Zustand leichter Besserung Anfang April 1959 war der Serumkupferspiegel immer noch normal, während die p-Phenoloxydasebestimmung durch den Ravin-Test mit einem Wert von 0,417 Extinktionseinheiten einen auf 1/10 des normalen verminderten Zärluplasmingehalt im Serum erbrachte. Die p-Phenoloxydaseaktivität im Serum des älteren Bruders Hellmut Sch. war auf 2/5 des Normalwertes reduziert.

Die folgende Phase anhaltender Besserung der Bewegungs- und Ausdrucksstörungen ohne Änderung in der Kupferstoff-

Wechsellage bei mäßiger, wechselnder Hypertonie und geringgradiger hypochromer Anämie führte zur einstweiligen Entlassung des Kindes am 2.6.1959. Bei der Entlassungsuntersuchung stand eine ausgeprägte Rigidität der Muskulatur im Vordergrund. Die Arme wurden angewinkelt gehalten. Die Körperhaltung war durch eine starke Streckung der gesamten Wirbelsäule mit verstärkter Lendenlordose gekannzeichnet. Beim unbeholfenen Gehen fehlte die Mitbewegung der Arme. Feinere Fingerbewegungen waren nicht möglich. Sämtliche Körperbewegungen erfolgten ruckartig, überschießend und grob. Der mimische Ausdruck war reduziert und vergrößert. Es bestand deutlicher Rigor und Muskelhypertonus. Die Reflexe waren rechts lebhafter als links, bedingt durch den höheren Muskeltonus links. Pyramidenzeichen und Sensibilitätsstörungen bestanden nicht. Der Finger-Nasen-Versuch wurde sicher ausgeführt. Die Sprache zeigte verwaschene Artikulation und leise, abnehmende Stimme. Psychisch war das Kind unauffällig, bis auf etwas überschießende Affektäußerungen.

Am 25.8.1959 trat aus relativ gebessertem Zustand heraus Zwangslachen mit nachfolgendem starren und idiotischen Gesichtsausdruck auf. Die Sprache wurde lallend, der linke Mundwinkel sank wie denerviert herab, Speichelfluß und Einnässen waren zu beobachten. Eine Nachuntersuchung am 26.8.1959 brachte folgende Befundänderungen. Die Zunge war vorgestreckt, ihre Beweglichkeit eingeschränkt. Der Kopf konnte kaum gewendet werden. Der Gang war x-beinig, die Arme wurden dabei zur Seite abgespreizt wie beim Balancieren.

Der starke Rigor war linksseitig deutlicher als rechts, in den Armen stärker, als in den Beinen. Mitbewegungen der oberen Extremitäten fehlten beim Gehen. Das Gesicht war mimisch starr. Die Koordination war durch überschießende Bewegungen und Rigor gestört. Die Sprache war verwaschen und abnehmend leise. Psychisch war das Kind völlig unauffällig. Ein EEG erbrachte schwere Allgemeinveränderungen mit Dysrhythmie und stärkerer Verlangsamung über den beiderseitigen vorderen Hirnregionen sowie mit Krampfstromentladungen über der linken Frontalregion.

Nach starker Sedierung wurde das Kind mit gebesserter Symptomatik wieder nach Hause entlassen. Dort bildeten sich eine zunehmende Facialisparese rechts, fortschreitende Sprach- und Schluckbeschwerden, gehäuft einschließende Spasmen, häufiges Stöhnen und verzerrtes Gesicht als Symptome aus.

Am 29.9.1959 erfolgte eine erneute stationäre Aufnahme in die Universitätskinderklinik München. Der Aufnahmestatus zeigte folgende Veränderungen der Befunde. Die Arme wurden langsam, rhythmisch und feinschlägig zitternd zum Kopf erhoben. Nur bei stärkstem Zittern waren die gestreckten Beine mitbeteiligt. Das Gesicht war mimisch völlig starr, der halbgeöffnete Mund konnte nicht willkürlich geschlossen werden. Sprach- und Schluckbewegungen waren unmöglich. Die Haut war dunkel pigmentiert, glatt und rein. Sämtliche Reflexe waren sehr lebhaft, Babinski-, Oppenheim- und Gordonreflex beiderseits positiv. Die Spastik war linksseitig, der Tremor dagegen rechtsseitig stärker ausgeprägt. Leber und

Milz erwiesen sich als nicht tastbar. Die Nierenlager waren beidseits frei. Ein Ruhe-EEG zeigte eine schwere diffuse Anomalie, jedoch keine einseitige, konstante Herdtätigkeit. Der Serum-Eisenwert lag bei 61 Gamma %, der Serum-Kupferwert bei 70 Gamma %. Die p-Phenoloxydasebestimmung war immer noch auf 1/10 der Norm reduziert. Es bestand eine ausgeprägte Hämaturie. Der Blutdruck war auf 150/95 erhöht. Das EKG zeigte schwerste Myokardstoffwechselstörungen mit nahezu isoelektrischen Endschwankungen. Therapeutisch wurde der Fermentaktivator Thicotsäure ohne Erfolg verwendet.

Während das Kind in der ersten Woche noch ansprechbar war, wurde es im weiteren Verlauf zunehmend benommener, die Spastik nahm weiter zu. Das Schlucken war so erschwert, daß das Kind zuletzt sondiert werden mußte. Weiterhin bestand eine schwerste, therapieresistente Obstipation. Am 15.10.1959 kam es zu therapeutisch nicht beeinflussbaren, hyperpyretischen Temperaturen. Das Kind starb nach erschwerter, stockender Atmung, ohne Anzeichen von Krämpfen, unter Kreislaufversagen am 16.10.1959.

2.2.6. Sektionsbericht

2.2.6.1. Makroskopische Veränderungen

Am Herzen zeigte sich außer einer Sklerosierung des vorderen Mitralsegels mit Verdickung der Sehnenfäden und erweiterten Tricuspidalklappen keine pathologischen Veränderungen. Die rechte Lunge war ödematös, elastisch und flüssigkeitsreich mit frischer roter Anschoppung in den basalen Abschnitten. Die linke Lunge zeigte ebenfalls stärkste Blutfülle im Unter-

lappen und Ödem aller Lungenabschnitte. Die Leber war verkleinert, fest, graubraun-rot und an der Oberfläche gehöckert. Das Lebergewebe zeigte grobknotigen gleichmäßigen Umbau. Außer vier krischkerngroßen Gallensteinen war am Gallengangssystem kein weiterer krankhafter Befund zu erheben. Die Nebennieren zeigten eine gelbe, zum Teil entspeicherte Rinde, das Pankreas große Lappung. Die Milz war vergrößert, fest und zeigte eine dunkelbraun-rote Pulpa. Die Mesenteriallymphknoten waren bis linsengroß und dunkelbraunrot. Der Magen war ödematös, die Schleimhaut feuchtglänzend. Die Nieren fanden sich braunrot und fest. Auf den Schnittflächen setzte sich die blaß-braunrote Rinde gegen die dunkelroten Markkegel ab. Das Genitale erschien unauffällig. Neben vergrößerten, von Krypten durchzogenen Tonsillen fand sich unter den Halsorganen eine hühnereigroße, kolloidreiche, blasse, knotige Schilddrüse. Außerdem fielen die groblappigen, graubraunen Ohrspeichel- und Submaxillardrüsen auf. Bei der Inspektion des Gehirns fanden sich stark vermehrter wasserklarer Liquor, ödematöse Meningen und starke Blutfülle des Gehirns. An der Basis des rechten Stirnlappens fiel ein zehnpfennigstückgroßer Rindendefekt brauner Färbung, sowie eine geringe Atrophie der Stirnhirnwindungen auf. Die Hirnsubstanz war ödematös, die Seitenventrikel stark erweitert.

2.2.6.2. Histologische Befunde

Bei der histologischen Begutachtung erhielt man folgende Ergebnisse. Es bestand eine Leberzirrhose mit vereinzelter Einlagerung feinkörnigen Pigments in die Leberzellen.

Die Lungenveränderungen wurden als eitrige Bronchiolitis und hypostatische Pneumonie gedeutet. Im Pankreas bestand eine fibröse Induration leichten Grades ohne Pigmentablagerungen. Ferner erkannte man eine Speicheldrüsenzirrhose leichten Grades mit feinkörnigem intrazellulären Pigment. In den Lymphknoten fanden sich Zeichen einer extramedullären Blutbildung sowie eine fibröse Induration. Die Diagnose der Milzveränderungen lautete: Fibroadenie und Blutbildung der Milz. In der Hypophyse bestand eine starke Hyperämie des Vorderlappens mit Überwiegen der Neutrophilen. Die Schilddrüse war im Sinn einer Struma colloides diffusa verändert. In den Tonsillen fand man Zeichen einer rezidivierten Tonsillitis. Herz und Niere enthielten ein Stauungsödem. Die Nebenniere war lipoidreich.

Der histologische Hirnbefund beschreibt die fronto-basalen Schädigungsgebiete rechts als von den Befunden bei Wilsonscher Krankheit unabhängige Rindenprellungsherde mit fließen Organisationsvorgängen deren Ursache in einer früheren Contusio cerebri gesehen werden muß. Der Nucleus caudatus wies eine spongiöse Auflockerung und gleichzeitiges Auftreten von Alzheimer-II-Gliazellen auf. Das Putamen, ebenso das Pallidum zeigten normale Gewebsbilder. In der frontalen Hirnrinde fand man ebenfalls eine spongiöse Auflockerung des Gewebes in deutlicher Abhängigkeit vom Gefäßsystem. Weiterhin wurden Zelluntergänge, große nackte Gliakerne und Mesenchymale Proliferationsvorgänge registriert. Es bestand ein mittelgradiger, symmetrischer Hydrocephalus internus.

2.2.6.3. Histochemische Untersuchungen

Die Kupfernachweisuntersuchungen nach Okamoto und Utamura brachten für das Pankreas-, Lymphknoten- und Speicheldrüsen-gewebe negative Ergebnisse, für die Leber dagegen stark positive Kupferbefunde in einem umschriebenen Bezirk. Die klinische Diagnose eines Morbus Wilson war damit bestätigt.

2.2.6.4.

Vergleichende Darstellung beider Fälle in chronologischer Reihenfolge

Rainer Sch. (Fall 1)	Monika Sch. (Fall 2)
* 19.7.1945	* 19.7.1945
Otitis media	Steißlage, Inkubator
Keuchhusten	1. Lj. Masern
	2. Keuchhusten
Tonsillotomie	3. Mumps
Masern	Otitis media
	4.
	5.
Mumps	6.
Varizellen	1. Ikterus
	2. Ikterus, unkoordinierte Bewegungen
	8. Krankenhausaufenthalt
Viruspneumonie	Ikterusrezidive, "Leberzersetzung"
	9. Appendektomie, Leberinspektion
Ikterus	Linkshändig, Sprachstörungen
	10.
1. Sturz, keine Kniebeugen, Wesensveränderung, bizarre Körperhaltung, 11.	
2. Sturz, Krankenhausaufenthalt: Augenfundustumoren, Ventrikeltumoren, 12.	Kuraufenthalt
Mimische Starre, Spastik, Univ.-Kinder-Kl.	Kur, Koordinationsstörungen
Aufnahme Marasmus, 13.	1. Sturz, Univ.Kinder-Klinik
Exitus 24.4.1958	1. Schriftprobe
	2. Schriftprobe
	14. Kur, 3. Schriftprobe, Univ.-Kinder-Kl., Kayser-Fleischer-Kornealring, Exitus 16.10.1959

3. Diskussion

3.1. Familienanamnese und Familienbefunde

3.1.1. Unter dem Aspekt des Morbus Wilson

Aus der Anamnese der Großeltern der Kinder - drei waren an Karzinomen gestorben, ein Großvater mütterlicherseits lebte und war gesund - ergeben sich keinerlei belegbare Zusammenhänge mit der Wilsonschen Krankheit. Dagegen müssen die Eltern der beiden befallenen Kinder bei einer autosomal rezessiven Vererbungsart des Morbus Wilson heterozygot für das abnorme Gen sein, d.h. jeder Elternteil muß eines dieser abnormen Gene und eines seiner normalen Allele besitzen (STERNLIEB et al. 1961). Blutsverwandtschaft der Eltern, insbesondere Cousinverwandtschaft 1. oder 2. Grades, besteht nicht. Die völlig normalen Zäruloplasminwerte im Serum und das völlige Fehlen irgendeiner Symptomatik der Wilsonschen Krankheit bei den Eltern und der Tante sind nach STERNLIEB et al. (1961) nichts Auffälliges, da sich Symptome nie, Kupferstoffwechseldefekte und Intoxikationserscheinungen nur in Ausnahmefällen bei Heterozygoten entwickeln. Interessant ist das Auftreten einer multiplen Sklerose bei einem Vetter des Vaters, für die sich jedoch aus der Literatur kein direkter Zusammenhang mit dem Morbus Wilson ergab.

Anders verhält es sich mit dem Befund einer auf 2/5 des Normalwerts reduzierten p-Phenoloxydaseaktivität im Serum des Bruders Hellmut Sch., die als direkt proportional dem Serum-Zäruloplasminspiegel gilt. Es handelt sich bei dem Bruder der Zwillinge vermutlich um einen heterozygoten

Träger des Wilson-Gens mit nur diskreter Kupferstoffwechselstörung ohne die übrige Wilson-Symptomatik (BICKEL und CLEVE 1967). Über das im Neugeborenenalter an einer fraglichen Sepsis gestorbene zweite Kind der Eltern Sch. war nichts auf einen Morbus Wilson Verdächtiges zu erfahren. Dennoch ist die Möglichkeit einer genetischen Belastung, wenn nicht einer klinischen Manifestation in Erwägung zu ziehen.

3.1.2. Unter dem Aspekt der tuberösen Sklerose

Für das Vorhandensein einer tuberösen Sklerose fand sich weder in der Familienanamnese noch bei den klinischen, insbesondere ophthalmologischen Untersuchungen der Eltern kein Anhalt. Beim autosomal inkomplett dominanten Erbgang der tuberösen Sklerose ist ein Befallensein der Eltern durch diese Krankheit äußerst rar. VAAS (1940) fand, daß 90,4 % der an tuberöser Sklerose Erkrankten von gesunden Eltern abstammten. PENROSE (1963) und ANDERSON (1969) unterstreichen, daß Eltern oder andere Verwandte, die die Erbanlagen für die tuberöse Sklerose tragen, klinisch völlig normal sein können. Ebenso ließ sich keine Abhängigkeit der Krankheit vom Alter der Eltern und der Stellung in der Geschwisterfolge beweisen (BORBERG 1951). SCHNAARS und LAMESCH (1964) weisen auf das gehäuft spontane Auftreten von tuberöser Sklerose hin und geben drei Erklärungsmöglichkeiten:

1. Inkomplette Dominanz mit formes frustes in der Aszendenz ohne klinische Manifestation;

2. Heterozygotie der Eltern in Bezug auf ein modifizierendes, den Ausprägungsgrad der Erkrankung bestimmendes Zusatzgen mit mildem Befall von einem Viertel der Nachkommen;

3. eine spontane Genmutation.

Die letzte Möglichkeit scheint den Autoren für ihren Fall am wahrscheinlichsten, da sich in der Antezedenz für eine Erkrankung an tuberöser Sklerose in der von ihnen untersuchten Familie keine Anhaltspunkte fanden. Diese Annahme dürfte auch auf den hier beschriebenen Fall 1 mit hoher Wahrscheinlichkeit zutreffen, da weder eine nachweisbare Manifestation der Krankheit in der Antezedenz oder der Geschwisterfolge noch eine milde Ausprägung der tuberösen Sklerose bei Rainer Sch. bestand. Auch nach KOCH (1972) scheinen Einzelfälle von tuberöser Sklerose durch eine somatische Mutation verursacht zu sein.

3.2. Fall 1 (Rainer Sch.)

Es ist schwierig, zum Teil unmöglich, die Symptome und Befunde bei Rainer Sch. scharf in Anteile der tuberösen Sklerose und Anteile des Morbus Wilson zu trennen. Der Befall der zweieiigen Zwillingschwester und der erniedrigte Zärluplasminspiegel des älteren Bruders weisen auf ein hereditäres Vorkommen des Wilson-Gens in der Aszendenz hin, während die tuberöse Sklerose vermutlich durch eine spontane Genmutation aufgetreten ist, obwohl es sich bei einer Mutationsrate von $10,5 \text{ mal } 10^{-6}$ pro Gen pro Generation (NEVIN und PEARCE 1968) um ein sehr seltenes Ereignis handelt.

3.2.1. Die tuberosklerotische Komponente

Im Vordergrund der klinischen und pathologisch-anatomischen Veränderungen des Falles 1 stand allerdings die tuberosklerotische Komponente mit bizarren Körper- und Handstellungen, Störung der willkürlichen Mitbewegung der Hände, Hirnnervenausfällen, Zahnfleischwucherungen, einem Angiofibrom der linken Niere, einem maulbeerartigen Augenfundustumor, typischen Hirnveränderungen durch Gliazell- und Faser Vermehrung, unregelmäßiger Anordnung der Gliafasern und großen Zellen mit bizarren Ausläufern. Diese Veränderungen sind weder dem klassischen Bild der tuberösen Sklerose mit epileptischen Anfällen, Schwachsinn und Adenoma sebaceum (VOGT 1908), noch den von HALLERVORDEN (1953) charakterisierten Abortivformen mit nur einer tuberosklerotischen Veränderung der Körperorgane zuzuordnen. Am ehesten paßt der beobachtete Fall hinsichtlich seines tuberosklerotischen Anteils in das Schema von BUSCH (1962). Demnach müßte es sich aufgrund der beschriebenen zerebralen, retinalen und visceralen Veränderungen um eine Frühform - im Gegensatz zur Spätform - der tuberösen Sklerose handeln. Hinweise auf das Fehlen von Hautveränderungen (BONFIGLI 1910, BIELSCHOWSKY und GALLUS 1913, DRETTLER 1939 u.a.), psychischen Störungen (JOSEPHY 1936), Intelligenzdefekten (FREUND 1918) und Epilepsie (BORBERG 1951), wie in dem von mir beschriebenen Fall, finden sich bei gesicherter tuberöser Sklerose nicht selten in der Literatur.

Ebenso lassen sich die seltenen Augenfundustumoren - VAAS (1940) gibt sie in 8,5 % der gesamten Fälle an - und

papillomatöse Zahnfleischwucherungen (FELLÄNDER 1905, ILLING 1939, HALLERVORDEN 1953) aus der Literatur gut belegen.

Der beobachtete Hydrozephalus internus ist nach JOSEPHY (1936) "wohl immer auf Ventrikeltumoren zurückzuführen", die im Fall 1 als umschriebene Bereiche von Ependymaufreibungen beschrieben wurden und von einem früheren Pneumenzephalogramm (1956) her bereits bekannt waren. Vermutlich bestand der Hirndruck noch nicht lange genug (Frühform), um zu einer Stauungspapille (Spätform) "im Sinne der Hirndruckpapille bei raumfordernden intrakraniellen Prozessen" (BUSCH 1962) zu führen.

Wie wenig der Grad des Schwachsinn und der epileptiformen Anfälle von der Ausdehnung der tuberosklerotischen Gehirnveränderungen abhängt, betont schon JOSEPHY (1921). Auch im Fall 1 bestanden relativ ausgedehnte, typische Hirnveränderungen bei intakter Intelligenz und fehlenden epileptiformen Anfällen. Immerhin gibt BORBERG (1951) geistige Ausfälle in Form von Schwachsinn verschiedenen Grades in etwa 70 % der Fälle an.

Ein solitäres Hamartom einer Niere, wie es bei Rainer Sch. auftrat, ist bei den in 50 - 80 % der Fälle beobachteten Angiomyolipomen dieses Organs selten und, wenn es auftritt, gewöhnlich die einzige Manifestation der Krankheit (ANDERSON und TANNEN 1969). Die nach ANDERSON und TANNEN (1969) zu erwartenden Symptome und Befunde wie Bauchschmerzen, hämorrhagischer Schock, palpable Tumormassen oder schmerzlose Hämaturie konnten im Fall 1 nicht beobachtet werden.

Entscheidend für die klinische Inapparenz dürfte die geringe Größe des Hamartoms gewesen sein.

Rhabdomyome des Herzens - VAAS (1940) gibt sie in 10 % der Fälle an - wurden nicht gefunden.

Diagnostisch brachten Elektroenzephalogramme und Laborbefunde in Übereinstimmung mit der Ansicht DONEGANI et al. (1972), keine pathognomonischen Ergebnisse. Als wertvoll erwiesen sich dagegen die Pneumenzephalographie und, trotz der geringen Frequenz der Augenfundustumoren, die Ophthalmoskopie.

Ebenfalls in Übereinstimmung mit DONEGANI et al. (1972) blieb eine symptomatische Therapie mit Sedativa notorisch erfolglos.

Bezüglich der ersten klinischen Manifestation der tuberösen Sklerose lassen sich im Fall 1 nur schwer Angaben machen. Der im Embryonalleben entstehende Entwicklungsdefekt hat sich wahrscheinlich erst im 11. Lebensjahr des Kindes, 1956, sichtbar ausgeprägt, als Störungen der willkürlichen Körper- und Handstellungen auffielen.

3.2.2. Die Morbus-Wilson-Komponente

Das Kind war aufgrund der pathologisch-anatomischen und histo-chemischen Leberbefunde mit großer Wahrscheinlichkeit ein homozygoter Träger des Wilsongens (STERNLIEB et al. 1961). Die erste Manifestation der Wilsonschen Krankheit fällt wahrscheinlich zeitlich mit dem 1954 im Alter von 9 Jahren durchgemachten Ikterus zusammen. Für diese Annahme finden sich zahlreiche Hinweise aus der Literatur, wobei meist rezidivierende, akute Ikterusschübe als Frühsymptom der Wilsonschen

Krankheit beschrieben werden (LÜTHY 1932, JOSEPHY 1936, FRANKLIN und BAUMAN 1953, SCHREIER 1955, BEARN 1956, LYGREN 1959 u.a.). Allerdings ist damit die Möglichkeit einer tatsächlich aufgetretenen infektiösen Hepatitis nicht ausgeschlossen (LYGREN 1959). Ebenfalls als Frühsymptom kommen wechselhafte Anämien - bei Rainer Sch. war es eine normochrome Anämie - vor (WEINER 1964).

Die in der Anamnese beschriebene Viruslungenentzündung 1954 (Infektion), die Stürze vom Rad 1955 und 1956 (Trauma; sowie die Durchführung einer PEG 1956 (chirurgischer Eingriff) können als auslösende oder ungünstig beeinflussende Faktoren angesehen werden (KOCH 1966).

Die anfänglich passageren Bewegungs- und Sprachstörungen, die spätere Adiadochokinese z.B. beim Ausführen von Schwimmbewegungen, Hypomimie und Hypersalivation wiesen bei rascher Ausprägung in Richtung auf ein in der Präpubertät häufiger par^kinsonistisches Krankheitsbild (LANGE 1963). Gegen das Vorhandensein eines sogenannten Abdominal-Wilson spricht die klinische Unauffälligkeit der Leberveränderungen, insbesondere das Fehlen von rezidivierenden Ikterusschüben, die relativ lange Überlebenszeit vom Auftreten der ersten Lebersymptome und die pathologisch-anatomisch wenig ausgeprägten Leberveränderungen in Form einer kleinknotigen Leberzirrhose. Bemerkenswert ist dagegen der Übergang zu einer mehr pseudosklerotischen Verlaufsform. Die beobachtete Muskelrigidität und -spastik, die Sprach- und Schluckstörungen, die Wesensveränderungen mit Jähzornausbrüchen

und rasch wechselnder Stimmung, sowie das Zurücktreten der Lebersymptomatik weisen in diese Richtung. Die wiederholten klonischen Krämpfe der rechten Gesichtshälfte und der oberen Extremität sind nach v. MEDUNA (1930) als abortive Anfälle zu deuten. Intelligenzdefekte bestanden nie.

Diagnostisch sind die EEG-Veränderungen, vor allem die gefundene pathologische Verlangsamung, häufige, allerdings nicht pathognomonische Befunde. WERNER (1965) verneint sogar spezifische EEG-Zeichen beim Morbus Wilson. Die gefundene Erniedrigung des Serumkupfers stimmt mit der Feststellung BEARNS (1953) und BICKELS und CLEVES (1967) überein, daß in seltenen Fällen von Morbus Wilson die Serum-Kupferwerte im niedrigen Normbereich liegen können.

Obwohl der Kayser-Fleischer-Kornealring in ca 60 % der Wilson-Fälle beobachtet wird (UZMAN und DENNY-BROWN 1948), soll er nicht obligat sein (LANGE 1963) oder häufig nur geringe Ausprägungsgrade aufweisen (BEARN 1956). Im Fall Rainer Sch. war eine eindeutige Identifikation eines Kayser-Fleischer-Kornealrings 1958 nicht möglich.

Da die Wilsonsche Krankheit durch die Überlagerung mit der tuberösen Sklerose klinisch unerkannt blieb, konnte weder eine gezielte Diagnostik, noch eine spezifische Therapie durchgeführt werden, zumal damals nur das neurotische^{ox} D-L-Penicillamin bekannt war. Erst die pathologisch-anatomische Untersuchung post mortem brachte einige interessante Befunde. Auffällig war eine Fibrose der Speicheldrüsen mit feinkörniger Pigmentierung. Es erfolgte keine histo-chemische Identifizierung des Farbstoffs, jedoch

läßt sich in Analogie zu der gleichen Veränderung bei der Zwillingsschwester, die keine Kupferspeicherung in den fibrotischen, Pigment enthaltenden Speicheldrüsen zeigte, wahrscheinlich auch hier eine Kupferspeicherung ausschließen.

Erstaunlich ist, trotz eingehender Untersuchung des Gehirns, die fehlende Beschreibung typischer Veränderungen im Sinne eines Status spongiosus mit Alzheimerschen Makrogliazellen. Diese Tatsache weist, aufgrund der Leberveränderungen trotz nahezu fehlender Lebersymptomatik, in Richtung auf einen "Abdominal-Wilson". Die kleinknotige Leberzirrhose mit Speicherung eines feinkörnigen Pigments erwies sich erst nach einer späteren histochemisch festgestellten, erhöhten Kupferspeicherung als dem Morbus Wilson zugehörig. BEARN (1956) betont die makroskopische Variationsbreite von grobknotiger Leberzirrhose bis zur klassischen Laennec-Zirrhose bei der hepatolentikulären Degeneration.

3.2.3. Andere Befunde und Todesursache

Interessant am morphologischen Bild des Falles 1 ist das Auftreten einer entwicklungsgeschichtlich bedingten Mißbildung der ableitenden Harnwege mit Verdoppelung des rechten Nierenbeckens und des rechten Ureters, eine Fehlbildung, die bei tuberöser Sklerose mehrfach beobachtet wurde (KOCH 1966).

Ebenso bemerkenswert ist der auf 1 : 1024 erhöhte Sabin-Feldmann-Titer. Nach KÖHLER und NOCHMANN (1968) ist mit einer Toxoplasmoseinfektion zu rechnen, wenn das anti-körperhaltige Serum eines Toxoplasmosepatienten bei einer

Verdünnung auf 1 : 128 die Anfärbbarkeit der Toxoplasmen mit alkalischem Methylenblau noch verhindert. Die Höhe des Titters im Fall 1 bedeutet, daß sich das Kind mindestens 6 Wochen vorher mit Toxoplasmen infiziert haben mußte (HEGGLIN 1972). Diese Tatsache schließt eine konnatale Form der Toxoplasmose bei Rainer Sch. aus. Nach klinischen Gesichtspunkten muß es sich um eine latente, inapparent erworbene Art der Toxoplasmose gehandelt haben (KÖHLER und MOCHMANN 1968), denn es fanden sich weder typisch veränderte Lymphknoten, noch bestanden charakteristische Abdominal- oder Enzephalomyelitissymptome. Allerdings vermindert sich die Beweiskraft dieses Befundes durch die einmalige Bestimmung des Sabin-Feldmann-Titers ohne Verlaufskontrolle und ohne zusätzliche Seroreaktionen oder Direktnachweise.

Neben diesen zusätzlichen Befunden fand sich im Lauf des klinischen Aufenthalts bei Rainer Sch. eine akute Fieberschübe verursachende, autoptisch bestätigte doppelseitige Pyelonephritis mit Bakteriurie und Leukozyten im Urin. Als prädisponierende Faktoren hierfür kommen die Mißbildungen der ableitenden Harnwege, die Innervationsstörungen der Blase (neurogene Blase) mit möglichem Aszendieren von Keimen sowie die durchgeführte Blasen katheterisierung in Betracht (NIETH 1970).

Bezüglich der Todesursache von Rainer Sch. finden sich in der Literatur häufige Hinweise auf interkurrente Erkrankungen, hier eine eitrige Bronchopneumonie, im Zusammen-

hang mit Marasmus, der im Fall 1 auf einer Dysphagie beruhte.

3.3. Fall 2 (Monika Sch.)

Im Fall Monika Sch. muß nach STERNLIEB et al. (1961) Homozygotie für das Wilson-Gen bestanden haben, da die pathologisch-physiologischen, klinischen und pathologisch-anatomischen Veränderungen die einwandfreie Diagnose eines Morbus Wilson erbrachten. Der Zeitpunkt der Manifestation der Krankheit um das 10. Lebensjahr, in der Präpubertät also, die relativ rasche Progredienz des Leidens, die Art der Manifestation mit Rigor, Adiadochokinese, Dysgraphie, Hypersalivation, Hypomimie sowie mit Wesensveränderungen wie Euphorie, Launenhaftigkeit, Nervosität, rasch wechselnden Stimmungen und Apathie weisen auf eine parkinsonistische Erscheinungsform der Krankheit hin (LANGE 1963). Andererseits lassen im Fall 1 Befunde wie Intentionstremor, Balancestellung der Arme, Muskelrigidität, ataktischer Gang, weit ausfahrende Bewegungen, skandierende, verwaschene Sprache den Schluß auf ein mehr neurologisches d.h. pseudosklerotisches Bild des Morbus Wilson zu (Progressive lenticular degeneration nach BEARN und KUNKEL 1956). Zeitlich ist eine gewisse Abgrenzung in die dem Ausbruch der Krankheit folgende parkinsonistische Phase und in die sich später anschließende pseudo-sklerotische Phase möglich. Es ergeben sich jedoch Symptomüberschneidungen, so daß eine einwandfreie Einordnung des beschriebenen Verlaufs in ein festes Schema nicht gelingt. Sicher bestand kein Abdominal-Wilson, da weder Anzeichen eines beginnenden Leberkomas, noch eines fulminanten

Krankheitsverlaufs mit hepatisch-abdomineller Symptomatik bestanden.

Bis zum Auftreten von Frühsymptomen der Krankheit mit rezidivierenden ikterischen Schüben im 7. Lebensjahr - WAISHE (1956) gibt in 30 % der Fälle eine Gelbsuchtsanamnese an - , Dysgraphie, unkoordinierten Bewegungen, Sprachstörungen und apathischem Verhalten weist die Krankengeschichte im Fall 2 weder somatische noch psychisch-intellektuelle Zusammenhänge oder Manifestationen bezüglich des Morbus Wilson auf. Damit liegt der Krankheitsbeginn noch vor dem von TSCHUMI et al. (1973) angegebenen ersten Häufigkeitsmaximum zwischen 10. und 15. Lebensjahr.

Zufällige oder durch die Krankheit bedingte Traumen, d.h. zweimalige Stürze mit Commotio- bzw. Contusio-Folge sind auch hier - wie von KOCH (1966) angegeben - als den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussende Faktoren zu bewerten. Trotz typischer, frühzeitig eingetretener Leberveränderungen ergaben sich im ausgeprägten Stadium der Wilsonschen Krankheit nur minimale Symptome und diagnostische Hinweise auf eine Leberzirrhose. BEARN und KUNKEL (1956) bestätigen diese Feststellung. Sie fanden bei einer Leberbeteiligung in 95 % der Fälle nur selten Symptome oder Abweichungen in den konventionellen Funktionsprüfungen.

Ebenso wenig spezifisch fielen die EEG-Ableitungen bei Monika Sch. aus, obwohl ausgedehnte Gehirnveränderungen - Status spongiosus, Alzheimersche Makrogliazellen - autopsisch nachgewiesen wurden. Konstant waren, bei fehlenden

Hirdbefunden und fehlenden latenten Krampfstromentladungen, nur Kurvenabflachungen, die nach WEINER (1964) und WERNER und WEINMANN (1965) häufige, allerdings nicht krankheits-spezifische Befunde beim Morbus Wilson darstellen. Auffällig - laut WERNER und WEINMANN (1965) äußerst selten vorkommend - war lediglich ein EEG vom 24.8.1959 bei klinisch stärkster Spastik, Facialisparese rechts, Sprachstörungen und Dysphagie, das Dysrhythmie, starke Verlangsamung über der beidseitigen vorderen Hirnregion und Krampfstromentladungen in der linken Frontalregion zeigte.

Die Intelligenz war bei Monika Sch. nie feststellbar beeinträchtigt, worüber schon HOMBURGER (1946) in einem von der Symptomatik her ähnlichen Fall berichtet.

Bezüglich des Hydrocephalus internus fand sich nur bei Mc. CALL et al. (1967) ein Hinweis, allerdings ohne nähere Erklärung der Entstehung.

Auch im Fall 2 fällt die Diagnosestellung aufgrund einer ophthalmologischen Untersuchung auf, hier mit der Identifizierung eines doppelseitigen typischen Kayser-Fleischer-Kornealrings. Dieser ist nach BICKEL (1958) u.a. absolut beweisend für eine Wilsonsche Erkrankung, obwohl er nicht in allen Fällen nachweisbar sein muß (BEARN und KUNKEL 1956).

Der, wie in diesem Fall, sowohl immunologisch als auch durch die Bestimmung der p-Phenoloxydaseaktivität auf 1/10 des Normalwerts reduziert gefundene Zärluplasminspiegel im Serum von Monika Sch. ist beweisend für die Wilsonsche Krankheit. Erstaunlich sind dagegen die anfangs

normalen, später auf 70 Gamma % abgesunkenen Blutkupferspiegel, sowie die auch therapeutisch nicht steigerbaren Urinkupferspiegel. BICKEL (1958) erklärt die normalen Blutkupferspiegel bei niedrigem Zäruoplasminspiegel durch die Tatsache, daß das nicht an Zäruoplasmin gebundene Kupfer - gewöhnlich macht es nur einen geringfügigen Anteil am Gesamtkupfer aus - im Serum von Monika Sch. ganz wesentlich vermehrt war. Gleichzeitig mußte dann bei nicht gesteigerter Kupferausscheidung im Urin eine exzessive Kupferakkumulation in den Geweben stattgefunden haben. Die histochemisch nachgewiesene stark erhöhte Kupferspeicherung der Leber - am Gehirn war kein Nachweis erfolgt - , die braune Pigmentation der Haut - nach LÜTHY (1931) in 13 % der Fälle - und die doppelseitigen Kayser-Fleischer-Kornealringe scheinen diese Überlegung zu bestätigen.

BEARN (1953) u.a. weisen auf die Möglichkeit einer fehlenden Aminoazidurie bei Wilson-Kranken hin. Er teilt einen für den Fall 2 relevanten Aspekt mit, daß wenigstens ein Teil des Urinkupfers an Aminosäuren gebunden sei, folglich die Kupferausscheidung steige, wenn die Aminosäureausscheidung zunehme. Bei Monika Sch. bestand nur während einer Befunderhebung am 30.4.1958 eine leichte Aminoazidurie von Cystin, Threonin und Tyrosin.

Hinsichtlich des stark erniedrigten Serum-Eisenspiegels im Fall 1 läßt sich keine sichere Erklärung dieser Tatsache aus der Literatur finden.

Als unspezifisch und diagnostisch nicht direkt verwert-

bar müssen die übrigen Laborroutineuntersuchungen angesehen werden.

Schriftproben werden dagegen von mehreren Autoren als feiner Test (HORNPOSTEL 1954) zur Verlaufskontrolle der Koordinationsstörungen gewertet. Die Abbildungen 2 - 4 zeigen deutlich eine sich in wenigen Wochen entwickelnde Dysgraphie mit Verlust des Schreibrhythmus, und der Schriftkomposition bis zur Schreibunfähigkeit als Ausdruck nachlassender Kontrolle willkürlicher Bewegungen.

Auf den ersten Blick erstaunlich ist das völlige Versagen der zur Kupfermobilisation dienenden Penizillamintherapie, die bei zweimaligen Versuchen eine deutliche Verschlechterung der Symptomatik ohne Steigerung der Cuprurie bewirkte. LANGE (1962) weist auf einen derartigen Fall in der Literatur hin. Es handelte sich im Fall 2, übereinstimmend mit WEINER (1964) und REYNOLDS (1966), um eine Behandlung mit dem anfangs üblichen D-L-Penizillamin, das nach LANGE (1963) und WEINER (1964) neurotoxisch wirkt, oder um acetyliertes Penizillamin, das keinen cupruretrischen Effekt besitzt (LANGE 1963). WALSH (1968) untersucht die Gründe für ein Versagen der gut über längere Zeiträume verträglichen aktuellen D-Penizillamintherapie. Er gibt drei Gründe an:

1. unzulängliche Dauer oder Dosierung,
2. zu späten Beginn bei zu weit fortgeschrittenem Krankheitsbild,
3. schwere Unverträglichkeitsreaktionen, die eine angemessene Dosierung erlaubt hätten.

Bezüglich des terminalen Verlaufs und der Todesursache im Fall 2 fallen eine pathologisch-anatomisch ungeklärte, schwere, therapieresistente Obstipation sowie hyperpyretische Temperaturen, z.T. zerebraler Genese, auf. Eine autopsisch gefundene, hypostatische Pneumonie mit eitriger Bronchiolitis hat wahrscheinlich den Tod im Kreislaufversagen herbeigeführt.

Die durch die Sektion gewonnenen Befunde wie Struma colloidales diffusa, Speicheldrüsenzirrrose mit feinkörnigem Pigment und Pankreasfibrose führten auch nach einer histochemischen Untersuchung ohne Kupferbefunde nicht zu einer Ergänzung der bei Wilsonscher Krankheit üblichen Befunde.

3.4. Geschwisterbefall (Morbus Wilson)

Charakteristisch ist nach BICKEL und CLEVE (1967) beim autosomal rezessiven Erbgang des Morbus Wilson die Form der familiären Häufung, wobei die Eltern wie die Kinder der Patienten fast ausnahmslos gesund sind, das Leiden dagegen häufig bei mehreren Geschwistern auftritt. Die Autoren beziffern das Zahlenverhältnis von erkrankten zu phänotypisch gesunden Geschwistern mit 1 : 3, das damit der zu erwartenden Mendelschen Proportion entspricht. Es ist unmöglich aus dem geschilderten Befall von zwei Geschwistern innerhalb einer Familie diese statistische Feststellung zu untermauern oder zu widerlegen. BICKEL betont weiterhin, daß die intrafamiliäre Variabilität gegenüber den interfamiliären Manifestationsschwankungen der Wilsonschen Krankheit zurücktritt.

Bereits SCHWYN (1937/38) berichtet über den auffallend ähnlichen klinischen Verlauf bei zwei Geschwistern mit Wilsonscher Krankheit. Zwar fehlten frühe hepatische Symptome wie in den oben beschriebenen Fällen, jedoch verlief der Krankheitsbeginn mit Hemmungen der Motorik und Sprache sowie mit Wesensveränderungen analog. Ebenfalls bestanden keine ⁿ intellektuellen Minderungen.

Daneben sind jedoch ganz unterschiedliche Manifestationen in einer Geschwisterfolge möglich. BICKEL und CLEVE (1967) u.a. machen dafür Umwelteinflüsse wie den Kupfergehalt der Nahrung und modifizierende Gene verantwortlich.

3.5. Vergesellschaftung mit Mißbildungen und anderen Krankheiten

3.5.1. Die tuberöse Sklerose

Unter den vom Krankheitsbild der tuberösen Sklerose unabhängigen Mißbildungen - Übersicht bei KOCH (1966) - werden vereinzelt Fehlbildungen der Nieren beschrieben. Wie im Fall 1 berichtet SCHREINER (1968) ebenfalls von einem Fall mit Ureter duplex in Verbindung mit einer Doppelniere rechts. ODY und BERGER (1966) fanden in einem Fall beidseitige Doppelnieren.

Relativ selten werden Kombinationen mit anderen ebenfalls seltenen Krankheiten beschrieben. In der durchgesehenen Literatur fanden sich Verbindungen von tuberöser Sklerose mit Status lymphaticus (FISCHER 1911), mit

Syringomyelie (KUFFS 1913 und CREUTZFELD 1932), mit Neurofibromatosis generalisata von Recklinghausen (FREUND 1918 und BYCHOWSKI 1931), mit einem Astrocytoma (v. MEDUNA 1930), mit Morbus Paget (SEIDL 1940), mit einer auf Morbus Sturge-Weber verdächtigen Erkrankung (HALLERVORDEN 1953), mit polycystischer Nierenerkrankung und einem Aneurysma der A. cerebri anterior (SEITELBERGER 1969). Nach KOCH (1972) traten in den letzten 10 Jahren folgende vererbbare Krankheiten kombiniert mit tuberöser Sklerose auf: Mukoviszidose (SCHNAARS und LAMESCH 1964), Arthrogryposis multiplex congenita (SANDBANK und COHEN 1964), Cutis verticis gyrata (AKESSON und RAYNER 1968), familiäre infantile myoklonische Epilepsie (RIZZUTO und FERRARI 1968), katatonie Schizophrenie (ZAREMBA 1968), Situs inversus (ARENILLAS 1968) und partieller Albinismus (RAVERMAN 1970). Daneben findet sich bei ODY und BERGER (1966) ein Hinweis auf einen Situs inversus, während SCHREINER (1968) vom Auftreten einer Spina bifida occulta bei bestehender tuberöser Sklerose berichtet.

3.5.2. Kombination des Morbus Wilson mit anderen Krankheiten

Spärlich sind dagegen Hinweise auf Kombinationen von Krankheiten oder Mißbildungen mit dem Morbus Wilson in der Literatur zu finden, LISAK (1938) berichtete von Genua valga und einer Kyphose der unteren BWS, HOMBURGER (1946) über einen Fall mit Pes cavus und BEARN (1953)

beobachtete eine Retinitis pigmentosa bei bestehendem Morbus Wilson.

3.6. Zwillingsfälle

3.6.1. bei tuberöser Sklerose

DICKERSON (1951) und KOCH (1966 und 1972) geben einen Überblick über die in der Literatur bekannt gewordenen Zwillingsfälle bei tuberöser Sklerose. Eineiige Zwillinge mit dieser Krankheit beschreiben FABING (1934), GUTHRIE und LEBOWITZ (1935), PAILLAS und CAIN (1947). RIEHL (1906) fand alleiniges Auftreten von Adenoma sebaceum bei eineiigen Zwillingen. Über tuberöse Sklerose bei zweieiigen Zwillingen berichtet HOPWOOD (1937). Im interessanten Zwillingsfall von BERG (1913) war das eine Mädchen idiotisch und zeigte ein Adenoma sebaceum, während das andere körperlich normal war. Ob es sich um ein- oder zweieiige Zwillinge handelte, ist unklar. Ebenfalls ohne nähere Angabe ist der Zwillingsfall von ZAPPERT (1926), der bei beiden Jungen ein Adenoma sebaceum und dazu bei einem epileptiforme Anfälle feststellte.

3.6.2. bei Wilsonscher Krankheit

SCHREIER (1955) und KOCH (1966) stellen die bekannten Zwillingsfälle von Wilsonscher Krankheit zusammen. Der Befall eineiiger Zwillinge wird von CURRAN (1931/32), HOMBURGER und KOZOL (1946), TÖBEL (1948), BEARN (1953) und BEARN und KUNKEL (1956) berichtet. Zweieiige Zwillinge erkrankten im Fall von BERARD-BADIER (1960), während Zwillingsfälle ohne Angabe von Konkordanz oder Diskordanz

von FRANKLIN (1952) und WERTER und WEINMANN (1965) berichtet werden.

Nach SCHREIER (1955) und eigenen Studien findet sich keine Mitteilung, daß nur ein Zwillingsgeschwister an einem Morbus Wilson litt.

3.7. Wahrscheinlichkeit der zufälligen Kombination von Morbus Wilson und tuberöser Sklerose

Legt man eine Häufigkeit des Auftretens der tuberösen Sklerose von 1 : 30 000 (GUNTHER und PENROSE 1935) und für die Wilsonsche Krankheit ein Verhältnis von 1 : 10 000 (BEARN 1953) in der Durchschnittsbevölkerung zugrunde, ergibt sich folgende Wahrscheinlichkeit der zufälligen Kombination beider Krankheiten:

$$\begin{aligned} & 1/3 \text{ mal } 10^{-4} \text{ multipliziert mit } 1 \text{ mal } 10^{-4} = \\ & = 1/3 \text{ mal } 10^{-8} \text{ oder } 1 : 300\,000\,000. \end{aligned}$$

Die Kombination ist also außerordentlich selten. Die Wahrscheinlichkeit wird noch geringer, wenn man das Auftreten dieser Kombination bei einem zweieiigen Zwilling in Rechnung stellt und verringert sich weiter bei Einbeziehung der Tatsache, daß es sich um Zwillinge mit Wilsonscher Krankheit handelt. Zur zahlenmäßigen Objektivierung dieser Wahrscheinlichkeit fehlen allerdings Angaben über die Häufigkeit von zweieiigen Wilsonszwillingen in der Literatur.

4. Ergebnis der Literaturstudien

Weder nach persönlichen Mitteilungen von G. KOCH (1973) und B. LEIBER (1972) noch nach eigenen Studien von ca. 500 Fallbeschreibungen fand sich irgendein Hinweis in der Literatur auf ein früher schon beobachtetes Zusammentreffen von tuberöser Sklerose und Wilsonscher Krankheit. Die extreme Seltenheit dieser Kombination wird durch die Wahrscheinlichkeitsberechnung bestätigt.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgestellt werden:

1. im Fall 1 (Rainer Sch.) handelt es sich um eine klinisch und pathologisch-anatomisch gesicherte tuberöse Sklerose.
2. Das klinische Bild und der post mortem erfolgte histochemische Kupfernachweis in der Leber des Falles 1 beweisen das zusätzliche Vorliegen eines Morbus Wilson bei einem für das Wilson-Gen homozygoten Individuum.
3. Es handelt sich um eine zufällige Kombination von tuberöser Sklerose und Morbus Wilson bei Rainer Sch., da weder genetische noch pathologisch-anatomische Befunde aus der Literatur auf eine Verbindung dieser beiden Krankheiten hinweisen.
4. Es fand sich keine familiäre Häufung von tuberöser Sklerose im Fall 1. Das spontane Auftreten des autosomal inkomplett dominanten Leidens ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Neumutation zurückzuführen.
5. Wahrscheinlich lag im Fall 1 noch eine serologisch nachgewiesene Toxoplasmose vor.
6. Das Auftreten von Veränderungen im Sinne eines Morbus Wilson war in der Antezedenz nicht festzustellen, jedoch ist Heterozygotie der Eltern beim autosomal rezessiven Erbgang der Krankheit anzunehmen. Bei einem Bruder bestand eine Zäruloplasminverminderung bei klinischer Inapparenz, womit hier eine Heterozygotie in Bezug auf das Wilson Gen wahrscheinlich erscheint.

7. Im Fall 2 (Monika Sch.) - Fall 1 und Fall 2 waren zweieiige Zwillinge - bestand ein klinisch, biochemisch und pathologisch-anatomisch nachgewiesener Morbus Wilson. Auch hier ist Homozygotie anzunehmen.
8. Beide Kinder (Fall 1 und Fall 2) wiesen ähnliche Frühsymptome, wie Ikterus, Wesensveränderungen, Sprach- und Bewegungsstörungen ohne Intelligenzminderung, ähnlichen klinischen Verlauf und ähnliche Todesursachen aufgrund interkurrenter Erkrankungen auf.
9. Ein Zwillingsfall von tuberöser Sklerose bei fehlender Erkrankung des zweiten Zwillingskindes wird in der Literatur erwähnt. Insgesamt 3 wahrscheinliche Fälle von zweieiigen Zwillingen mit Morbus Wilson finden sich unter den über 200 durchgesehenen Fällen der Literatur.
10. Eine Wahrscheinlichkeitsberechnung des Zusammentreffens von tuberöser Sklerose und Morbus Wilson ergab einen Wert von 1: 300 000 000 und beweist die extreme Seltenheit dieser Beobachtung.
11. In der Literatur und aufgrund persönlicher Mitteilungen von Forschern auf diesem Gebiet konnte kein Anhalt für ein schon beschriebenes gemeinsames Auftreten von tuberöser Sklerose und Morbus Wilson bei einem Individuum gefunden werden.

Dankvermerke

Herrn Prof. Dr. med. D. Knorr, dem leitenden Oberarzt der Universitätskinderklinik München, danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung bei dessen Bearbeitung.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. O. Stochdorph, Vorstand der Abteilung für Neuropathologie beim Pathologischen Institut der Universität München, sowie bei Herrn Prof. Dr. med. G. Koch, Direktor des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Erlangen - Nürnberg, für ihre unterstützende Beratung.

Literaturverzeichnis

Abkürzungen von Zeitschriftentiteln nach "World Medical Periodicals", 2. Aufl 1957

1. AKESSON H.O. und RAYNER S.: Epiloia and cutis verticis gyrata. J. Ment. Defic. Res. 12 (1968), 9
2. ANDERSON D., R.L. TANNEN: Tuberous Sclerosis and Chronic Renal Failure. Amer. J. Med. 47 (1969), 163
3. ARENILLAS L.: Tuberous Sclerosis with situs inversus. J. Ment. defic. Res. 12 (1968), 108
4. ARIMA M., SANO I.: Genetic Studies of Wilson's Disease in Japan. In: Birth defects, Original Article Series: "Wilson's Disease", Hrsg: Bergsma D., The National Foundation - March of Dimes (New York), Bd. IV/2 (1968), 54
5. BEARN A.G.: Genetic and Biochemical Aspects of Wilson's Disease. Amer. J. Med. 15 (1953), 442
6. BEARN A.G., KUNKEL H.G.: Wilson's Disease. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 7 (1956), 147

7. BERARD-BADIER M., A. LÖWENTHAL, R. BERNARD, H. PAYAN,
H. GASTAUT: Dégénérescence hépato-lenticulaire. Etude
anatomo-clinique, électroencéphalographique et
biochimique à propos de trois cas dont deux
jumeaux. Psychiat. et Neurol. (Basel), 140
(1960), 445
8. BERG H.: Vererbung d. tub. Sklerose durch zwei bzw. drei
Generationen. Z. ges. Neurol. Psychiat. 19 (1913),
528
9. BICKEL H.: pers. Mitteilung (1958)
10. BICKEL H.: Die Wilsonsche Krankheit (Hepatolentikuläre
Degeneration). Handb. d. Kinderhk., Bd. IV,
Stoffwechsel-Ernährung-Verdauung, Springer,
Berlin-Heidelberg-New York (1965), 118
11. BICKEL H.: Die Wilsonsche Krankheit (Hepatolentikuläre
Degeneration). Internist 7 (1966), 27
12. BICKEL H., CLEVE H.: Wilsonsche Krankheit (Hepatolentikuläre
Degeneration). In: Humangenetik, Bd. V/2,
Hrsg.: P.E. Becker, Thieme Stuttgart (1967), 263
13. BIELSCHOWSKY M. und GALLUS: Über tuberöse Sklerose.
J. Psychol. Neurol., 20, Erg. Heft 1 (1913), 1

14. BIEISCHOWSKY M.: Zur Histopathologie und Pathogenese der tuberösen Sklerose. J. Psychol. Neurol. (Lpz), 30 (1924), 167
15. BIEISCHOWSKY M., FREUND C.S.: Über Veränderungen des Striatums bei tuberöser Sklerose und deren Beziehungen zu den Befunden bei anderen Erkrankungen dieses Hirnteils. J. Psychol. Neurol. 24 (1918)
16. BONFIGLI R.: Über tuberöse Sklerose. Mschr. Psychiat. neurol. 27 (1910), 395
17. BORBERG A.: Clinical and Genetic Investigations into Tuberous Sclerosis and Recklinghausen's Neurofibromatosis. Ejnar Munksgaard, Copenhagen (1951)
18. BOURNEVILLE D.: Scléreuse tubéreuse des circonvolutions cérébrales, idiotie et épilepsie hémiplégique. Arch. Neurol. (Paris), 1 (1880), 81
19. BUSCH K.TH., G. BUSCH: Neuroophthalmologische und neuropathologische Befunde bei der tuberösen Hirnsklerose (Morbus Bourneville). Klin. Mbl. f. Augenhk. 141 (1962), 388

20. BUSCHKE: Verhandl. d. Berl. Dermatol. Ges., Arch f.
Dermatol. u. Syphilis, 70 (1904), 142
21. BYCHOWSKI Z.: Zur klinik der Sclerosis tuberosa. Dtsch.
Z. Nervenheilk. 120 (1931), 304
22. CREUTZFELDT: Zur Frage der tuberösen Sklerose. Zbl.
ges. Neurol. Psychiat. 62 (1932), 396
23. CROSETT A.D.: Roentgenographic Findings in the Renal
Lesion of Tuberous Sclerosis. Amer. J. Roentgenol.
98 (1966), 739
24. CURRAN F.J.: Pseudosclerosis of Strümpell-Westphal in
five Members of a Family. J. Neurol. Psychopathol.
12 (1931/32), 320
25. DICKERSON W.W.: Familial Occurrence of Tuberous
Sclerosis. Arch. Neurol. Psychiat. 65 (1951), 683
26. DONEGANI G.; GRATTAROLA F.R., WILDI E.: Tuberous
Sclerosis (Bourneville's disease). In: Handbook
of clinical Neurology, Hrsg.: Vinken P. J.,
Brunn G.W., North-Holland Publishing Company
(Amsterdam) "The Phakomatoses", Kap. 11, Bd. 14
(1972), 340

27. DRETTLER J.: Über eine diffuse, ausgereifte - durch abortive tuberöse Sklerose komplizierte - Hirngeschwulst. Dtsch. Z. Nervenheilk. 148 (1939), 84
28. FABING H.: Tuberous sclerosis with epilepsy (epiloia) in identical twins. Brain 57 (1934), 227
29. FELLÄNDER J.: Zur Kasuistik des Adenoma sebaceum disseminatum. Arch. Dermatol. Syphilis 74 (1905), 203
30. FISCHER W.: Die Nierentumoren bei der tuberösen Hirnsklerose. Zieglers Beitr. path. Anat. allg. Path. 50/2 (1911), 235
31. FLEISCHER B.: Die periphere braun-grünliche Hornhautverfärbung als Symptom einer eigenartigen Allgemeinerkrankung. Münch. med. W. schr. 56 (1909), 1120
32. FRANKLIN E.C., BAUMAN A.: Liver Dysfunction in Hepatolenticular Degeneration. Amer. J. Med. 15 (1953), 450
33. FRERICH'S: Klinik der Leberkrankheiten. Braunschweig (1853)
(Zit.: G. KOCH: Hepato-lentikuläre Degeneration (Westphal-Strümpell-Wilsonsche Krankheit). In: Humangenetik, Bd. V/1, Hrsg.: P.E. Becker, Thieme, Stuttgart (1966), 177)

34. FREUND C.S.: Über die tuberöse Hirnsklerose und über ihre Beziehung zu Hautnaevi. Berl. klin. Wschr. 55/1 (1918), 274
35. GUNTHER M., PENROSE L.S.: The Genetics of Epiloia. J. Genet. 31 (1935), 413
36. GUTHRIE R.H., LEBOWITZ N.M.: Epilepsy in identical twins. A presentation of three pairs of twins. J. nerv. ment. Dis. 81 (1935), 388
37. HALL H.C.: La dégénérescence hépato-lenticulaire; maladie de Wilson, pseudosclérose. Paris, Masson & Cie. (1921) (Zit.: H. BICKEL: Die Wilsonsche Krankheit (Hepatolentikuläre Degeneration). Handbuch d. Kinderhk., Stoffwechsel-Ernährung-Verdauung, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, Bd. IV (1965), 118)
38. HALLERVORDEN J.: Die tuberöse Hirnsklerose. Handb. d. inn. Med., "Entwicklungsstörungen des ZNS", Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Bd V, 3. Teil (1953), 965
39. HALLERVORDEN J., KRÜCKE W.: Die tuberöse Hirnsklerose. In: Handbuch d. speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Hrsg.: F. Henke, O. Lubarsch, Bd. 13, Teil 4 (1956), 602

40. HEGGLIN R.: Die Toxoplasmose. In: Differentialdiagnose innerer Krankheiten, Thieme, Stuttgart (1972), 164
41. HÖSSLIN v.V., ALZHEIMER A.: Ein Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der Westphal-Strümpellschen Pseudosklerose. Z. Neuro. 8 (1912), 183
42. HOMBURGER F., KOZOL H.L.: Hepatolenticular Degeneration. J. Amer. Med. Ass. 130 (1946), 6
43. HOPWOOD A.T.: Tuberous Sclerosis. Report of Five Cases Including one Case in one of Twins. Ohio-State Med. J. 33 (1937), 277 (Zit.: DICKERSON W.W.: Familial Occurrence of Tuberous Sclerosis. Arch. Neurol. Psychiat. 65 (1951), 683)
44. HORNBOSTEL H.: Neue Erkenntnisse über das hepato-lentikuläre Syndrom. Schweiz. med. Wschr. 84 (1954), 7
45. ILLING, E.: Erbbiologische Erhebungen bei tuberöser Sklerose. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 165 (1939), 340
46. ILLING E.: Pathologisch-anatomisch kontrollierte Encephalographien bei tuberöser Sklerose. Z. ges. Neurol. Psychiat. 176 (1943), 160
47. JOSEPHY H.: Zur Pathologie der tuberösen Sklerose. Z. ges. Neurol. Psychiat. 67 (1921), 232

48. JOSEPHY H.: Degeneratio hepato-lenticularis. Handbuch der Neurologie, Hrsg.: O. Bumke, O. Foerster, Springer, Berlin, Bd. XVI (1936), 827
49. JOSEPHY H.: Erkrankungen mit blastomatösem Einschlag: Tuberöse Sklerose. Handbuch der Neurologie, Hrsg.: O. Bumke, O. Foerster, Springer, Berlin, Bd. XVI (1936), 273
50. KAYSER B.: Über einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Cornea. Klin. Mbl. Augenheilk. 40/2 (1902), 22
51. KEHRER F.: Zur Ätiologie und Nosologie der Pseudo-sklerose Westphal-Wilson. Z. ges. Neurol. 129 (1930), 488
52. KOCH G.: Tuberöse Sklerose, "Phakomatosen". Humangenetik, Hrsg.: P.E. Becker, Thieme, Stuttgart, Bd. V/1 (1966), 46
53. KOCH G.: Hepato-lentikuläre Degeneration (Westphal-Strümpell-Wilsonsche Krankheit). Humangenetik, Hrsg.: P.E. Becker, Thieme, Stuttgart, Bd. V/1 (1966), 177

54. KOCH G.: Genetic aspects of the phakomatoses. In:
Handbook of clinical Neurology, Hrsg.: Vinken P.J.,
Bruyn G.W., North-Holland Publishing Company
(Amsterdam), "The Phakomatoses", Bd. 14, Kap. 20
(1972), 488
55. KOCH G.: pers. Mitteilung (1973)
56. KÖHLER W., MOCHMANN H.: Grundriß der medizinischen
Mikrobiologie, VEB G. Fischer, Jena (1968), 523
57. KUFH H.: Beiträge zur Diagnostik und pathologischen Anatomie der tuberösen Hirnsklerose und der mit ihr kombinierten Nierenmischtumoren und Hautaffektionen und über den Befund einer akzessorischen Nebenniere in einem Ovarium bei derselben. Z. ges. Neurol. Psychiat. 18 (1913), 291
58. LAGOS J.C., COLIN B., HOLMAN, GOMEZ M.R.: Tuberous Sclerosis: Neuroroentgenologic observations. Amer. J. Roentgenol. 104 (1968), 171
59. LANGE J.: Eisen, Kupfer und Eiweiß am Beispiel der Leberkrankheiten. Thieme, Stuttgart (1958)
60. LANGE J.: Über den klinisch asymptomatischen Morbus Wilson. Dtsch. med. Wschr. 87 (1962), 541

61. LANGE J.: Zur Diagnostik und Therapie der hepatozerebralen Degeneration (Morbus Wilson). Dtsch. med. Wschr. 88 (1963), 896
62. LANGE J.: Long-Term Treatment of Wilson's Disease with D-Penicillamine. In: Birth Defects, original Article Series, "Wilson's Disease", Hrsg.: Bergsma, D., The National Foundation-March of Dimes, New York, Bd. IV/2 (1968), 130
63. LEIBER B.: pers. Mitteilung (1972)
64. LISAK A.: Ein Fall von Wilson-Pseudosklerose mit katonem Symptomenkomplex. Schweiz. med. Wschr. 68 (1938), 161
65. LÖWENSTEIN A., STEEL J.: Retinal tuberous Sclerosis. Amer. J. Ophthal. 24 (1941), 731
66. LÜTHY F.: Über die hepato-lentikuläre Degeneration (Wilson-Westphal-Strümpell). Dtsch. Z. Nervenheilk. 123 (1931), 32 u. 101
67. LYGREN T.: Hepatolenticular Degeneration (Wilson's Disease) and Juvenile Cirrhosis in the Same Family. Lancet (1959), 275

68. MANDELBROTE B.M., STANIER M.W., THOMPSON Rh. S.,
THRUSTON M.N.: Studies on copper metabolism in
demyelinating diseases of the central nervous
system. Brain 71 (1948), 212
69. Mc. CALL J.T., GOLDSTEIN N.P., RANDALL R.V., GROSS J.B.:
Comparative Metabolism of Copper and Zinc in
Patients with Wilson's Disease (hepatolenticular
Degeneration). Amer. J. med. Sci. 245 (1967), 35
70. MEDUNA v. L.: Tuberöse Sklerose und Gliom. Z. ges.
Neurol. Psychiat. 129 (1930), 679
71. MONIZ E.: Die Hirnangiographie bei Geisteskranken. Hand-
buch d. Neurologie, Erg.-Serie II, Hrsg.: O. Bumke,
O. Foerster, Springer, Berlin (1940), 366
72. NEVIN N.C., PEARCE: Diagnostic and genetical aspects of
tuberous sclerosis. J. med. Genet. 5 (1968), 273
73. NIETH H.: Doppelseitige Erkrankungen der Niere. In:
Lehrbuch der Inneren Medizin, Hrsg.: R. Gross,
D. Jahn, P. Schölmerich, Schattauer, Stuttgart-
New York (1970), 785

74. ODY R., BERGER H.: Bourneville-Pringlesche Phakomatose mit Situs inversus, Doppelnieren beidseits und rezidivierendem Spontanpneumothorax. Dtsch. med. Wschr. 91 (1966)
75. PAILLAS J.E., CAIN J.: L'épilepsie chez les jumeaux. France méd. 10 (1947), 8
76. PENROSE L.: Naevoid amentia. In: The Biology of Mental Defect. 3rd ed. London, Sidgwick, Jackson (1963)
77. PORTER H.: Tissue Copper Proteins in Wilson's Disease. Arch. Neurol. 11 (1964), 341
78. PRINGLE J.J.: Über einen Fall von kongenitalem Adenoma sebaceum. Monatsh. prakt. Dermatol. 10 (1890), 197
79. RAVERMANN I.M.: White spots in tuberous sclerosis. J. Pediat. 77 (1970), 587
80. RAVIN H.A.: Rapid test for hepatolenticular degeneration. Lancet (1956), I, 726
81. RECKLINGHAUSEN v. F.: Ein Herz von einem Neugeborenen. Mschr. Geburtsh. Frauenheilk. 20 (1862), 1

82. REYNOLDS E.S., TANNEN R.L., TYLER H.R.: The Renal Lesion in Wilson's Disease. Amer. J. Med. 40 (1966), 518
83. RICHTERICH R.: Kupfer. In: Allg. Enzym-Pathologie, Springer, Berlin (1958), 188
84. RICHTERICH R., GAUTIER E., STILLHART H., ROSSI E.: The Heterogeneity of Ceruloplasmin and the Enzymatic Defect in Wilson's Disease. Helv. paediat. Acta 15 (1960), 424
85. RIEHL G.: Adenoma sebaceum Pringle (Demonstration). Wien. klin. Wschr. 19 (1906), 1298
86. RIZZUTO N., FERRARI G.: Familial infantile myoclonic epilepsy in an family suffering from tuberous sclerosis. Epilepsia (Amsterdam) 9/2 (1968), 117
87. ROSS A.T., DICKERSON W.W.: Tuberous sclerosis. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 50 (1943), 233
88. SANDBANK U., COHEN L.: Arthrogryposis multiplex congenita associated with tuberous sclerosis. A case report. J. Pediat. 64 (1964), 571
89. SCHEINBERG H., GITLIN D.: Deficiency of Ceruloplasmin in Patients with Hepatolenticular Degeneration (Wilson's Disease. Science 116 (1952), 484)

90. SCHEINBERG H.I., STERNLIEB J.: The Liver in Wilson's Disease. Gastroenterology 37 (1959), 550
91. SCHNAARS P., LAMESCH A.: Ein Fall von tuberöser Hirn-sklerose kombiniert mit Mucoviscidosis bei einem 4 Tage alten Säugling. Helv. päd. Acta 19 (1964), 576
92. SCHNITZER B.: Tuberous Sclerosis Complex. Arch. Pathol. 76 (1963), 626
93. SCHREIER K.: Hepato-lentikuläre Degeneration. In: Handbuch d. inn. Med., Hrsg.: Bergmann v. G., "Stoffwechselkrankheiten", Springer, Berlin (1955), 827
94. SCHREINER E.: Über eine oligosymptomatische Form von Morbus Pringle-Bourneville. Derm. Wschr. 23 (1968), 532
95. SCHULMAN S.: Wilson's Disease. In Pathology of the Nervous System, Hrsg.: Minckler J., Mc. Graw-Hill Book Comp., New York, Totonto, Sidney, London, Bd. 1, Teil XIV (1972), 1139
96. SCHUSTER P.: Beiträge zur Klinik der tuberösen Sklerose des Gehirns. Dtsch. Z. Nervenheilk. 50 (1913), 96

97. SCHWYN H.: Über zwei Fälle von Wilsonscher Krankheit bei einem Geschwisterpaar. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 40 (1937/38), 221
98. SEIDL J.: Zur Erbbiologie und Klinik der tuberösen Sklerose. Erbarzt 8 (1940), 99
99. SEIFELBERGER F.: Heredodegenerationen mit blastomatösem Einschlag. Die Phakomatosen, In: Handbuch der Kinderheilkunde, Hrsg.: Opitz H., Schmid F., Springer, Berling-Göttingen-Heidelberg, Bd. VIII/1 (1969), 237
100. STERNLIEB J., MORELL A.G., BAUER CH.D., COMBES B., DE BOBES-STERNBERG S., SCHEINBERG J.H., BROSSEAU J.C.: Detection of the Heterozygous Carrier of the Wilson's Disease Gene. J. clin. Invest. 40/I (1961), 707
101. STRÜMPPELL A.: Über die Westphalsche Pseudosklerose und über diffuse Hirnsklerose insbesondere bei Kindern. Dtsch. Z. Nervenheilk. 12 (1898), 115
102. TÖBEL F.: Klinische Untersuchungen über den Kohlenhydratstoffwechsel bei der hepatolentikulären Degeneration. Dtsch. Z. Nervenheilk. 159 (1948), 461

103. TSCHUMI A., COLOMBO J.P., MOSER H.: Die Wilsonsche Krankheit in der Schweiz. Schweiz. med. Wschr. 103 (1973), 89
104. UZMAN L., DENNY-BROWN D.: Amino-Aciduria in hepato-lenticular Degeneration (Wilson's Disease). Amer. J. med. Sci. 215 (1948), 599
105. VAAS J.: Klinik und Erbgang der tuberösen Sklerose. Arch. Psychiat. Nervenkr. 111 (1940), 547
106. VAN DER HOEVE J.: Augengeschwülste bei der tuberösen Hirnsklerose (Bourneville) und verwandten Krankheiten. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 105 (1921), 880 und 111 (1923), 1
107. VAN DER HOEVE J., BROUWER B., MAHOMEY W.: A. fourth type of phakomatoses (Sturge-Weber-Syndrome). Ned. acad. Wetensch. (Amsterdam), 36 (1937), 33
108. VIAMONTE M., RAVEL R., POLITANO V., BRIDGES B.: Angiographic Findings in a Patient with Tuberous Sclerosis. Amer. J. Roentgenol. 98 (1966), 723
109. VOGT H.: Zur Diagnostik der tuberösen Sklerose. Z. Erforsch. Behandl. Jugendl. Schwachsinn 2 (1908), 1

110. WAARDENBURG P.J.: Genetics and Ophthalmology. Vol. II, Assen, Van Gorcum (1963), 1333
111. WALSH J.M.: Wilson's Disease. New oral Therapy. Lancet 270 (1956), 25
112. WALSH J.M.: Some Observations on the Treatment of Wilson's Disease with Penicillamine. Birth Defects, original Article Series "Wilson's Disease", hrsg.: Bergsma D., The National Foundation - March of Dimes (New York), Bd. IV/2 (1968), 126
113. WATTEN R.H., TU J.B., BLACKWELL R.Q., HOU T.Y.: Contributions of Copper Balance Studies to Investigation and Management of Wilson's Disease. Birth Defects, original Article Series "Wilson's Disease, Hrsg.: Bergsma D. The National Foundation-March of Dimes (New York), Bd IV/2 (1968), 35
114. WEINER C.: Morbus Wilson im Kindesalter (Hepatozerebrale Degeneration). Münch. med. Wschr. 206 (1964), 387
115. WERNER T., WEINMANN H.: Die hepatozerebrale Degeneration (Wilsonsche Krankheit). Med. Klin. 60 (1965), 1811

116. WESTPHAL C.: Über eine dem Bilde der cerebrospinalen grauen Degeneration ähnliche Erkrankung des centralen Nervensystems ohne anatomischen Befund, nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Contraction. Arch. Psychiat. Nervenkr. 14 (1883), 87
117. WILSON S.A.K.: Progressive lenticular degeneration. A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 34 (1912), 295
118. WOHLWILL F.: (Zit.: G. KOCH: Genetic aspects of the phakomatoses. Handbook of clinical Neurology, Hrsg.: Vinken P.J., Bruyn G.W., North-Holland Publishing company (Amsterdam), "The Phakomatoses" Bd. 14 Kap. 20 (1972), 488)
119. ZAPPERT: Sitzungsprotokoll. Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde in Wien. Wien. med. Wschr. 76 (1926), 1019
120. ZAREMBA J.: Tuberous sclerosis. A. clinical and genetical investigation. J. ment. Defic. Res. 12 (1968), 63

Lebenslauf

- 25.1. 1947 geboren in Brannenburg, Kreis
Rosenheim als einziges Kind der
Eltern Josef und Elfriede Häusler
- 3.9. 1953 bis
18.7. 1957 vierjähriger Volksschulbesuch in
Rosenheim
5. 9. 1957 Eintritt in das staatliche mathe-
matisch-naturwissenschaftliche
Finsterwalder Gymnasium Rosenheim
- 18.7. 1966 Abitur am mathematisch-naturwissen-
schaftlichen Finsterwalder Gymnasium
Rosenheim nach neunjährigem Besuch
- 1.10. 1966 Einberufung zur Bundeswehr
(Geb. Pz. Btl. 234, Pocking, Ndb.)
- 30.9.1968 Beendigung der zweijährigen Dienst-
zeit als Fähnrich der Reserve

15.10. 1968	Immatrikulation an der Ludwig Maximilians-Universität München als ordentlicher Studierender der Medizin
1.4. 1969	Beförderung zum Leutnant der Reserve
6.10. 1969	Ablegung der Naturwissenschaft- lichen Vorprüfung
30.12. 1970	Heirat mit der Pädagogik-Studentin Sibylle Häusler, geb. Weigel
3.8. 1971	Geburt der ehelichen Tochter Judith Häusler
15.3. 1974 bis 26.6. 1974	Staatsexamen nach elfsemestrigem Fach- und Hochschulstudium an der medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians-Universität München.

